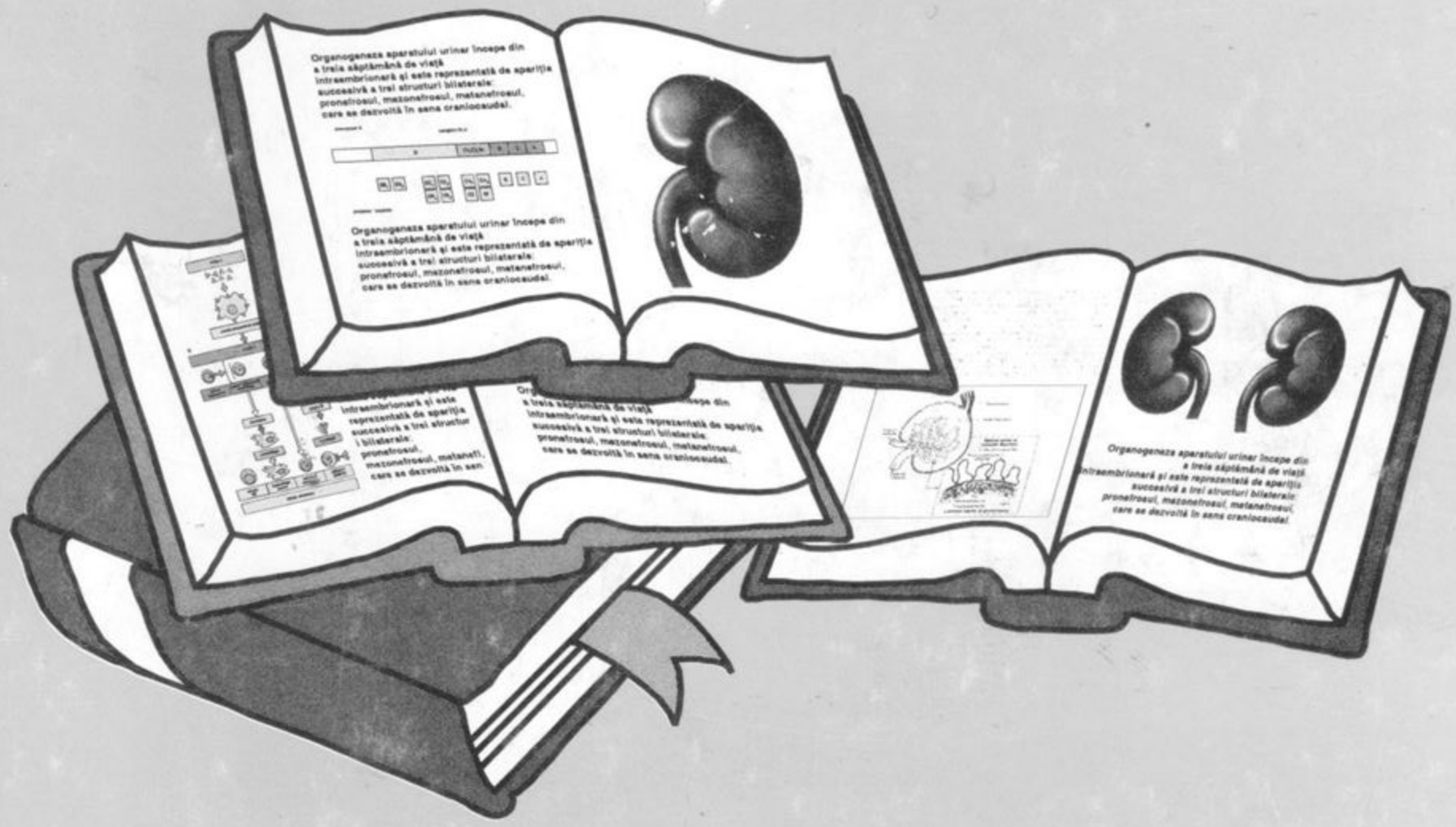
Nefrologie

sub redacția

Alexandru Ciocâlteu



vol. II

EDITURA INFOMEDICA

cuprins

VOLUMUL I

Prefață 7

Cap. 1 **Embriologia şi anatomia aparatului urinar** 11
Maria Mănescu, Cristiana David, Alexandru Ciocâlteu

Cap. 2 **Fiziologia şi fiziopatologia rinichiului** 25
Alexandru Ciocâlteu, Daniela Ciortea, Fraga Paveliu, Daniela Rădulescu

Cap. 3 **Imunologie şi imunopatologie renală** 237
Alexandru Ciocâlteu, Gheorghe Teodorescu, Daniela Ciortea, Cristiana David

Cap. 4 **Semiologia bolilor renale şi ale tractului urinar** 307
Alexandru Ciocâlteu, Dan Georgescu, Ion Ioan Costică, Vladimir Ene, Gheorghiţa Aron, Mihaela Iacob

VOLUMUL II

Cap. 5 **Nefropatii glomerulare** 405
Ioan Romoşan, Maria Covic, Alexandru Ciocâlteu, Adrian Covic

Cap. 6 **Nefropatii tubulointerstiţiale** 469
Mihai Voiculescu, Alexandru Ciocâlteu, Dan Andronescu

Cap. 7 **Infecţii ale tractului urinar** 529
Emanoil Ceauşu, Alexandru Ciocâlteu, Petrişor Geavlete, Ioan Fulga

Cap. 8 **Nefropatii vasculare** 591
Ioan Romoşan, Alexandru Ciocâlteu, Mirela Gherman-Căprioară

Cap. 9 **Rinichiul în alte boli** 625
Dan Olteanu, Alexandru Ciocâlteu, Daniela Rădulescu, Dorin Ionescu

Cap. 10 **Bolile chistice ale rinichiului** 691
Ion Matei, Alexandru Ciocâlteu

Cap. 11 **Rinichiul în sarcină** 701
Dan Georgescu, Alexandru Ciocâlteu, Daniela Ciortea

Cap. 12 **Rinichiul senil** 709
Ioan Romoşan, Alexandru Ciocâlteu

Cap. 13 **Litiaza renală** 713
Alexandru Ciocâlteu, Petrişor Geavlete, Constantin Niţoiu

Cap. 14 **Tumori ale aparatului renourinar** 757
Petrişor Geavlete, Alexandru Ciocâlteu, Gabriel Filipescu

Cap. 15 **Insuficienţa renală acută** 799
Ion Ioan Costică, Alexandru Ciocâlteu, Gheorghe Nicolae, Dan Georgescu

Cap. 16 **Insuficienţa renală cronică** 835
Alexandru Ciocâlteu, Daniela Rădulescu, Cristiana David, Maria Mănescu

Cap. 17 **Metode de epurare extracorporeală** 901
Alexandru Ciocâlteu, Dimitrie Capşa, Ovidiu Sorin Golea, Cristian Grigoriu

Cap. 18 **Dializa peritoneală** 1021
Alexandru Ciocâlteu, Corneliu Dragomirescu, Vicenţiu Pento, Cristiana David

Cap. 19 **Transplantul renal** 1059
Mirela Gherman-Căprioară, Ioan Mihai Paţiu, Anca Cristea, Simona Răcăşan, Alexandru Ciocâlteu

capitolul 5

NEFROPATII GLOMERULARE

Ioan Romoşan, Maria Covic, Alexandru Ciocâlteu, Adrian Covic

CONSIDERAŢII ASUPRA CLASIFICĂRII GLOMERULONEFRITELOR (GN)

1. Clasificare etiologică

a. GN primitive - etiologie necunoscută.

b. GN secundare - infecţioase, toxice, neoplazice, ereditare.

Etiologia este necunoscută datorită posibilităţilor actuale limitate de diagnostic; în destul de rarele situaţii în care etiologia este cunoscută, posibilităţile terapeutice sunt la fel de limitate ca şi în GN primitive. Diagnosticarea unei glomerulopatii ereditare, a unei glomerulopatii „secundare" unei neoplazii „linişteşte" clinicianul, dar nu modifică evoluţia bolii. Etichetarea unei glomerulopatii cronice ca poststreptococică la un individ de 50 ani care a prezentat amigdalite repetate în copilărie este lipsită de orice suport ştiinţific.

2. Clasificare topografică

a. GN difuză - afectarea întregii populaţii de nefroni.

b. GN focală = lezarea unui număr variabil de nefroni şi **segmentară** = afectare a unor zone din glomerul.

Nu există nici o GN care să afecteze întreaga populaţie de nefroni; cu certitudine nu se produce o afectare egală a tuturor componentelor nefronilor în nici o GN.

3. Clasificare evolutivă

a. GN acute

b. GN subacute - rapid progresive.

c. GN cronice

Aceasta pare o clasificare satisfăcătoare pentru clinician. Dar o glomerulopatie acută poate evolua rapid progresiv - aceasta este o GN acută sau cronică ab initio? Care este momentul în care spunem că o GN acută s-a cronicizat? După 6 luni - 12 luni - 24 luni? Sunt descrise numeroase cazuri vindecate după 2 ani; sunt descrise cazuri aparent vindecate şi care au evoluat spre IRC.

4. Clasificare imunologică

a. prin **anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (MBG)** - sindromul Goodpasture.

b. prin **complexe imune circulante (CIC)** - glomerulopatia lupică.

c. prin **leziuni glomerulare minime (LGM).**

Introducerea entităţii „NG cu leziuni minime" în această clasificare este ilogică şi demonstrează o dată în plus limitele noastre în cunoaşterea patogeniei glomerulopatiilor. Majoritatea autorilor recunosc intervenţia mecanismelor imune celulare în patogenia GN, dar această implicare nu o găsim în clasificarea sus menţionată. Există frecvent anticorpi anti-membrană bazală glomerulară la bolnavi cu GN care au ca mecanism patogenic esenţial complexele imune circulante. Cea mai elocventă dovadă asupra „acurateţei" acestei clasificări o reprezintă actuala incertitudine asupra antigenelor membranei bazale glomerulare, chiar asupra modului de formare a non-selfului în GN.

5. Clasificare morfologică

a. NG cu leziuni glomerulare minime;

b. NG cu leziuni glomerulare segmentare şi focale;

c. NG cu leziuni glomerulare difuze:

(1) neproliferativă:

- NG membranoasă (sinonim: GN extramembranoasă).

(2) proliferative:

- NG acută endocapilară (sinonim: GN acute postinfecţioase);
- NG mezangială (cu sau fără depozite de IgA);
- NG proliferativă idiopatică cu „semilune" (sinonim: GN extracapilară);

(3) membranoproliferativă (sinonim: GN mezangiocapilară).

Efectuarea PBR în toate glomerulopatiile nu este o soluţie deoarece nu întotdeauna şi nu oriunde PBR poate fi efectuată (dotare necorespunzătoare mai ales în ceea ce priveşte efectuarea microscopiei electronice sau/şi în imunofluorescenţă, imposibilitatea efectuării puncţiei deoarece bolnavul nu cooperează etc.). În acelaşi timp, un anumit tip de leziune glomerulară poate evolua fie ca sindrom nefritic cronic, fie ca sindrom nefrotic; o glomerulopatie cu debut acut - dar şi asimptomatică! - poate evolua spre cronicizare şi IRC chiar cu o PBR aparent normală (exemplu - prin leziuni de scleroză focală şi segmentară). Acest tip de leziuni pot surveni pe alte tipuri morfologice de glomerulopatii, agravând evoluţia clinică. Să mai menţionăm că „imaginaţia" morfopatologilor va continua să conducă la descrierea altor tipuri de leziuni, a altor entităţi care vor mări clasificarea morfologică (exemplu - GN cu membrana bazală subţire, GN imunotactoidă).

Corelaţia dintre sindroamele clinice ale NG şi leziunile histoimunologice nu este simplă şi inechivocă deoarece:

- aceleaşi agresiuni pot produce leziuni diferite la bolnavi diferiţi şi, invers, aceleaşi leziuni pot fi determinate de agenţi cauzali diferiţi;
- leziunile sunt rezultatul cauzei şi nu pot fi considerate întotdeauna ca elemente specifice bolii; un anumit aspect histologic poate fi asociat cu sindroame clinice diferite;
- nu există o relaţie simplă între aspectul histologic şi caracterele clinice.

Clasificarea NG ar trebui să ţină seama de etiologie, patogenie, manifestări clinice - lucru dificil de realizat. De aceea clasificarea modernă a NG se bazează pe modificările histologice, dar este de preferat, atunci când este posibil, să se precizeze etiologia, mecanismul patogenic şi expresia clinică.

6. Clasificare morfologică şi evolutivă

a. Corelarea datelor morfologice cu cele evolutive se face, de regulă, în serviciile care nu practică PBR, iar corelarea se face în sens invers: se bănuieşte (chiar se „diagnostichează") o GN proliferativă atunci când tabloul clinic este de sindrom nefrotic impur. În datele oferite de studii pe mii de cazuri cu PBR se face doar o apreciere statistică asupra sindroamelor cu care pot evolua diferite leziuni morfologice. GN rapid progresivă evoluează ca formă mixtă şi nu are o leziune morfologică patognomonică.

b. Corelaţii clinico-patologice în nefropatiile glomerulare

În funcţie de manifestările clinice se poate suspecta tipul de afectare glomerulară.

(1) Hematuria microscopică asimptomatică

(a) Nefropatia cu membrană bazală subţire;

(b) Nefropatia cu IgA;

(c) GN mezangioproliferativă;

(d) Sindrom Alport.

(2) Hematuria macroscopică recurentă - (a), (b), (d)

(3) Sindrom nefritic acut

(a) GN difuză proliferativă acută - GN poststreptococică;

(b) GN proliferativă difuză sau focală - NG cu IgA, nefrita lupică.

(4) Proteinuria asimptomatică

(a) Glomeruloscleroza focală şi segmentară (GSFS);
(b) GN mezangioproliferativă.

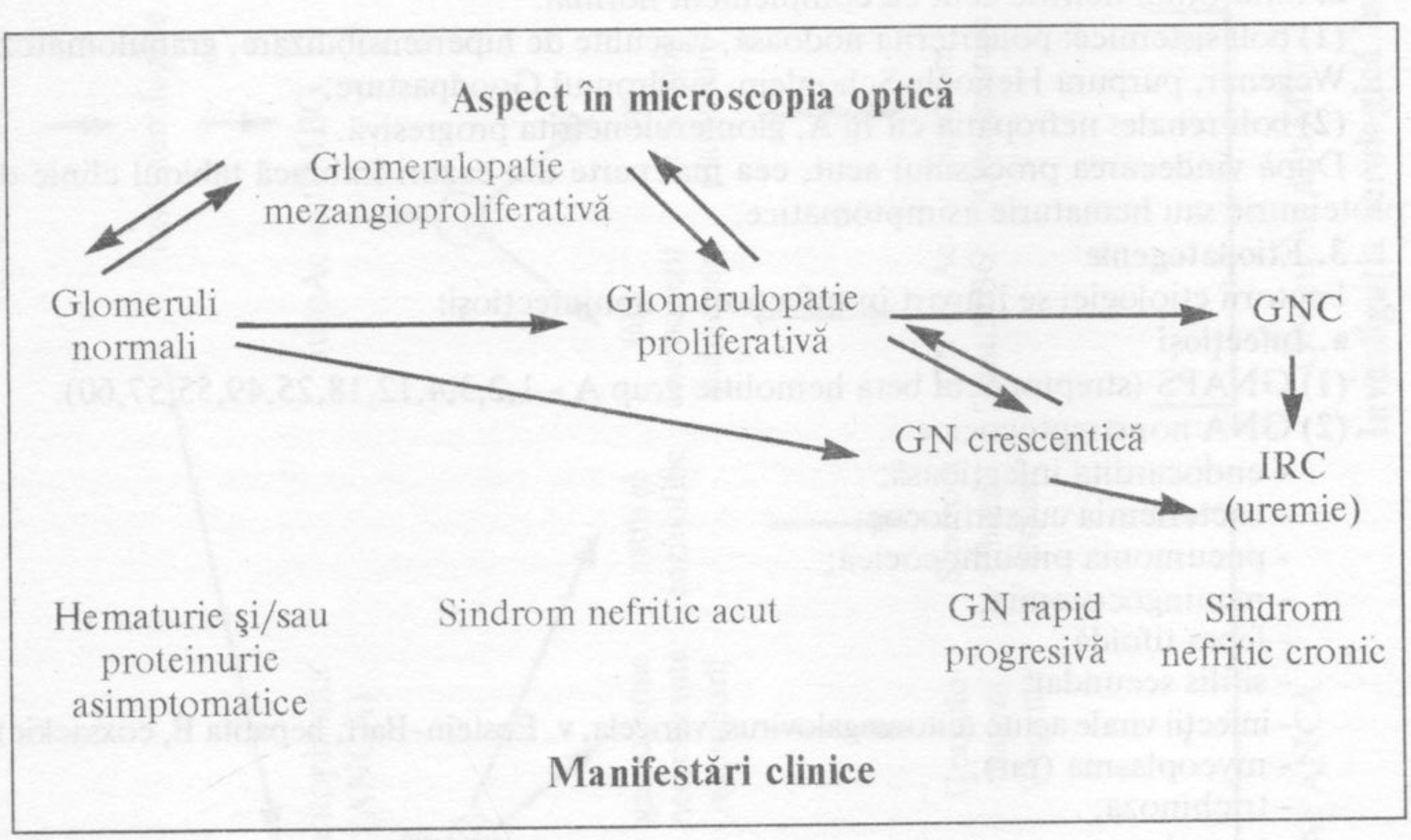
(5) Sindromul nefrotic
(a) GN cu modificări minime;
(b) GN membranoasă idiopatică sau secundară (LES, hepatită tip B);
(c) GSFS;
(d) GN mezangioproliferativă;
(e) GN membranoproliferativă tip I şi II;
(f) Glomeruloscleroza diabetică;
(g) Amiloidoza.

(6) IRA
(a) GN proliferativă difuză acută - GN poststreptococică;
(b) GN crescentică - GN cu Ac antiMBG;
- GN cu CIC;
- GN cu Ac anticitoplasmă neutrofilă (ANCA).

(7) Insuficienţă renală rapid progresivă - GN crescentică.

(8) Sindrom vasculitic pulmonar - renal
(a) GN cu Ac antiMBG (sindrom Goodpasture);
(b) GN cu complexe imune - LES ;
- purpură Henoch-Schönlein;
- vasculita crioglobulinemică.

(c) GN cu Ac ANCA - poliarterita nodoasă;
- granulomatoza Wegener;
- sindrom Churg-Strauss;



c. Anormalităţile urinare persistente asimptomatice erau definite ca „glomerulonefrite acute vindecate cu defect"; această titulatură a fost schimbată din motive discutabile, primul fiind acela că „vindecarea" era ,de fapt, o cronicizare. Termenul mai poate fi încă folosit dacă:

- bolnavul nu mai prezintă HTA, edeme;
- episodul nefritic acut a avut loc cu cel mult doi ani în urmă;
- PBR nu evidenţiază leziuni membranoproliferative, sau de scleroză focală şi segmentară.

7. Concluzii

Există 2 tipuri de GN: acute şi cronice; ele pot evolua, în funcţie de diferitele combinaţii ale proteinuriei, scăderea RFG, edeme, HTA şi modificările sedimentului urinar, astfel:

- **forma vasculară** - predomină HTA;
- **forma edematoasă (cu sindrom nefrotic)** - predomină proteinuria şi edemele;
- **forma mixtă** - edem + HTA;
- **forma rapid progresivă** - IRC terminală în 6 luni - 2 ani de la debut;
- **forma asimptomatică** - hematurie +/- proteinurie minime.

I. GLOMERULONEFRITELE ACUTE

A. CONSIDERAŢII GENERALE

1. Definiţie

GNA pot fi definite prin apariţia bruscă a unui sindrom nefritic în absenţa unei boli glomerulare preexistente. Termenul implică noţiunile de reversibilitate şi de evoluţie autolimitantă, deşi unele din cazuri pot evolua către alte sindroame cum ar fi GNRP, GNC sau sindrom nefrotic. GNDAPS realizează forma tipică a sindromului nefritic acut.

2. Diagnosticul sindromului nefritic acut implică separarea GNA în 2 mari categorii: GNA cu diminuarea complementului şi GNA cu complement normal:

a. Sindromul nefritic acut cu complement scăzut

(1) boli sistemice: LES, endocardita infecţioasă, abcese viscerale, nefrita de shunt, crioglobulinemia;

(2) boli renale: GNA postinfecţioasă, GN membranoproliferativă.

b. Sindromul nefritic acut cu complement normal:

(1) boli sistemice: poliarterita nodoasă, vasculite de hipersensibilizare, granulomatoza Wegener, purpura Henoch-Schönlein, sindromul Goodpasture;

(2) boli renale: nefropatia cu Ig A, glomerulonefrita progresivă.

După vindecarea procesului acut, cea mai parte din cazuri îmbracă tabloul clinic de proteinurie sau hematurie asimptomatice.

3. Etiopatogenie

Factorii etiologici se împart în infecţioşi şi noninfecţioşi:

a. Infecţioşi

(1) GNAPS (streptococul beta hemolitic grup A - 1,2,3,4,12,18,25,49,55,57,60).

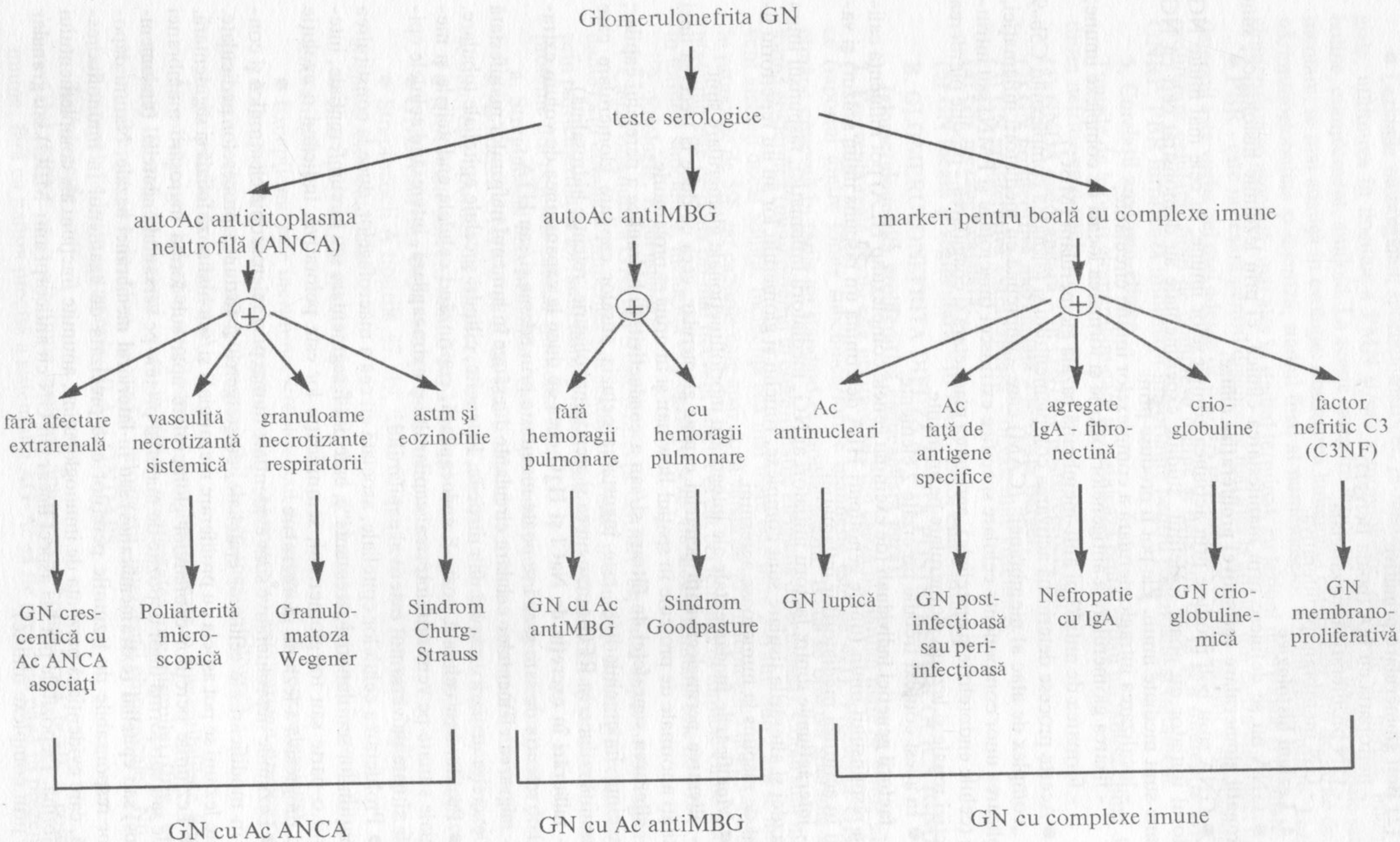
(2) GNA nonstreptococice

- endocardita infecţioasă;
- bacteriemia cu stafilococ;
- pneumonia pneumococică;
- meningococemia;
- febra tifoidă;
- sifilis secundar;
- infecţii virale acute (citomegalovirus, varicela, v. Epstein-Barr, hepatita B, coxsackie);
- mycoplasma (rar);
- trichinoza;
- toxoplasmoza;
- malaria falciparum.

b. Noninfecţioşi

(1) Boli de sistem

- LES;
- purpura Henoch-Schönlein;
- vasculite necrotizante;
- boala Goodpasture;
- sindrom Alport.



Investigaţia serologică în glomerulopatii

(2) **Boli glomerulare primitive**

- nefropatia cu IgA (boala Berger);
- GN proliferativă mezangială;
- GN membranoproliferativă.

4. Leziuni histologice

● GNA nu se definesc prin manifestarea clinică, ci prin leziunile histologice; sunt **nefropatii glomerulare (primitive) proliferative difuze.**

● GNA sunt boli produse prin acţiunea complexelor imune; în cele mai multe NG factorul iniţiator nu poate fi definit; studiile experimentale au demonstrat cert că NG umane sunt mediate imun. Ele pot fi produse prin:

- localizarea intraglomerulară a complexelor imune circulante;
- fixarea glomerulară a antigenelor externe şi formarea locală de complexe imune;
- formarea de anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (MBG).

● Aceste procese determină activarea complementului şi formarea complexului C5b-9 sau „complex de atac al membranei" (CAM) care - împreună cu mediatorii inflamaţiei, implicarea unor componente celulare specifice extrinseci (macrofage şi PMN) sau intrinseci (celule endoteliale şi epiteliale), agregarea plachetară şi coagularea - produc pierderea funcţiei renale şi leziuni glomerulare permanente.

● În acest context trebuie precizate 2 elemente:

- **factorii genetici individuali** (de exemplu genele complexului HLA) pot influenţa calitatea răspunsului imun (unele genotipuri HLA determină un răspuns imun scăzut) şi variaţii în acţiunea mediatorilor inflamaţiei;

- **interacţiunile** dintre factorii iniţiatori ai NG, mediatorii inflamaţiei, răspunsul imun al gazdei şi alterările tisulare sunt complexe; rinichii şi glomerulii lor au un repertoriu limitat de răspuns la numeroase agresiuni.

● **Modificările fundamentale** ale integrităţii morfofuncţionale glomerulare sunt:

- **alterarea permselectivităţii peretelui capilar glomerular,** ceea ce duce la trecerea unei cantităţi anormale de proteine în spaţiul Bowman şi în urină = proteinurie;

- **alterarea suprafeţei de filtrare şi/sau a conductivităţii hidraulice** a peretelui capilar; consecinţa hipercelularităţii este îngustarea/ocluzia anselor capilare glomerulare care determină reducerea RFG (cresc ureea şi creatinina; oligurie, retenţie hidrosalină).

- **tulburări în excreţia de NaCl şi H_2O** ceea ce duce la expansiunea de volum extracelular; retenţia de sare şi apă se poate manifesta prin edeme şi/sau HTA.

- **migrarea elementelor celulare circulante** din sânge în lumenul nefronilor manifestată prin excreţie urinară crescută de eritrocite, leucocite, cilindri şi celule epiteliale tubulare.

● Proliferarea celulară poate fi **endocapilară,** cuprinzând celulele endoteliale şi mezangiale situate pe versantul intern al capilarului şi **extracapilară,** interesând celulele epiteliale situate pe versantul extern al capilarului.

● Proliferarea celulelor epiteliale, asociată cu cea a macrofagelor, duce la constituirea formaţiunilor semilunare („crescents"), care pot fi segmentare sau circumferenţiale, interesând o parte sau tot glomerulul; semnificaţia lor este peiorativă, indicând o evoluţie rapid progresivă a leziunii glomerulare.

● Leziunile neproliferative sunt evidenţiate numai prin microscopie electronică şi constau în modificări ale celulelor epiteliale, cu ştergerea şi fuziunea proceselor pediculate. Aceste leziuni se pot asocia cu proliferare mezangială şi/sau hialinoză focală şi segmentară.

● Leziunile pereţilor capilarelor glomerulare apar sub forma îngroşării membranei bazale sau sub forma unor depozite de material proteic pe **versantul endotelial (endomembranos)** sau **epitelial (extramembranos)** sau în **interiorul membranei bazale.** Natura depozitelor responsabile de leziunile pereţilor este precizată de examenul în imunofluorescenţă, care evidenţiază prezenţa de imunoglobuline, anumite fracţiuni ale complementului sau fibrină. Depozitele pot lua aspect **linear** (în GN cu anticorpi anti-MBG) sau **granular** (GN prin complexe imune).

● **Leziunile mezangiului:** sporirea matricei, proliferarea endocapilară a celulelor mezangiale, infiltrarea în floculus a PMN şi/sau a monocitelor, depozite de fibrina, imunoglobuline, complement, amiloid. La aceste categorii lezionale difuze sau focale, globale sau segmentare, se mai adaugă în evoluţie: obstruarea lumenului capilarelor prin depozite de fibrină/imunoglobuline şi scleroza, stadiul final al numeroaselor leziuni glomerulare. Leziunile glomerulare se asociază, mai ales în stadiul terminal, cu leziuni interstiţiale şi tubulare.

● PBR - este necesară pentru diagnostic mai ales la adulţi, din cauza etiologiei diverse (la copil este vorba cel mai adesea de o GNA poststreptococică), pentru a aprecia tipul de proliferare celulară, tipul de complexe imune şi depozite de Ig şi a diferenţia GNA de GNRP. PBR furnizează informaţii importante pentru prognostic şi tratament.

5. Corelaţii anatomo-clinice

Tipurile de leziuni glomerulare care se instalează brutal şi dau un tablou clinic de sindrom nefritic acut sunt:

(1) GNDA endocapilară - în GNDAc poststreptococică;
(2) GN proliferativă mezangială - în boala Berger;
(3) GN proliferativă extracapilară - în vasculite sistemice;
(4) GN mezangiocapilară;
(5) GN focală şi segmentară - în PAN, LES, endocardită.

B. GLOMERULONEFRITA DIFUZĂ ACUTĂ POSTSTREPTOCOCICĂ (GNDAPS) (glomerulonefrita proliferativă endocapilară pură)

1. Frecvenţa reală a bolii este necunoscută din cauza numărului mare de forme subclinice (raportul dintre forme subclinice/forme manifeste este de 4/1). Frecvenţa GNDAPS rămâne crescută în ţările cu standard economic scăzut. Boala se observă sporadic sau sub formă epidemică (miniepidemii în colectivităţile cu igienă defectuoasă). Copiii sunt mai frecvent afectaţi decât adulţii. Incidenţa cea mai mare este între 2-6 ani. Sub 2 ani se întâlneşte în proporţie de 5%, iar cazurile care apar după vârsta de 40 ani reprezintă doar 5-10%. Sexul masculin este de două ori mai frecvent afectat decât cel feminin în formele clinic manifeste; în formele subclinice, incidenţa este egală pe sexe. Incidenţa familială este de 40%.

2. Etiologie. Epidemiologie

Cauza obişnuită a GNDAPS este o infecţie de tract respirator superior (faringită, amigdalită) sau cutanată (impetigo sau scabie infectată) produsă de anumiţi streptococi, care, prin particularităţile lor, sunt numiţi nefritogeni. Ei pot fi identificaţi prin serotiparea unor proteine din peretele celular (proteina M şi T).

a. Streptococul beta hemolitic - este responsabil pentru majoritatea cazurilor de GNDA.

● Asocierea GNDAc cu RAA este întâlnită doar în maximum 5% din cazuri; aceasta se datoreşte tipurilor de streptococ care au afinitate diferită pentru glomeruli şi sinovială.

● RAA poate surveni numai după infecţii orofaringiene, dar nu după infecţii cutanate;

● GNDA survine după infecţii orofaringiene sau/şi cutanate.

● Streptococii A tipurile 47, 49, 55 si 57 sunt cei mai frecvent întâlniţi în infecţiile streptococice cutanate.

● Alte tipuri M, în special tipurile 1, 2, 4 si 12 sunt izolaţi mai frecvent din infecţiile rinofaringiene.

● Excepţional este incriminat streptococul din grupa C (S. zooepidemicus).

● Grupele A şi C au un antigen comun - endostreptozina, antigen streptococic citoplasmatic - considerat antigenul responsabil de acţiunea nefritogenă.

b. Reactivitatea la infecţie

În producerea infecţiei streptococice sunt incriminate o susceptibilitate familială şi anumiţi factori favorizanţi, care modifică reactivitatea organismului (frig, umezeală, regim carenţat proteic, efort, vaccinări, intoxicaţii, intervenţii chirurgicale). Nu se poate face o corelaţie între antigenele HLA şi GNDAPS.

3. Patogenie

GNDAPS este o afecţiune mediată imun; este considerată boală a complexelor imune, fără ca natura precisă a sistemului AG-Ac să fie precizată până în prezent.

● Clasic, se considera că exotoxina streptococică eliberată în circulaţie se fixează pe capilarele glomerulului, unde formează autoantigenul care va stimula formarea de autoanticorpi, urmată de activarea complementului etc. S-au efectuat multiple cercetări pentru determinarea naturii antigenelor implicate, locul interacţiunii lor, rolul jucat de reactivitatea autoimună - cercetări nefinalizate până în prezent. Schema lui von Albertini (agresiune microbiană redusă la individ normoergic = glomerulonefrită în focar; agresiune microbiană severă la individ hiperergic = GNDAc) aparţine istoriei medicinei.

● În producerea GNDAPS au fost incriminate mai multe **mecanisme de formare a depozitelor imune:**

(1) antigenii streptococici circulanţi, derivaţi din tulpinile nefritigene, se fixează pe glomerul şi, având rolul de **„antigen plantat"**, vor induce formarea in situ de complexe imune, care activează complementul;

(2) intervenţia autoimunităţii: streptococii eliberează neuraminidaza, care desializează IgG; aceste molecule cationice de IgG se fixează pe glomeruli prin interacţiuni de sarcină electrică şi generează un răspuns anti IgG; diminuarea acidului sialic glomerular sugerează pierderea situsurilor anionice din capilare şi din mezangiu. Moleculele anti IgG se fixează la IgG ataşat anterior la glomerul şi amplifică formarea depozitelor imune (aceasta explică demonstrarea de titruri mari de factori reumatoizi în serul multor bolnavi cu GNDAPS în prima săptămână de boală, prezenţa de depozite anti IgG la biopsiile renale; anticorpii extraşi din rinichi în cazurile fatale sunt predominant IgG fără reactivitate faţă de streptococi şi cu reactivitate anti IgG importantă); nu se ştie dacă autoimunitatea este evenimentul patogenic central din GNDAPS sau este doar un epifenomen.

(3) anticorpii faţă de antigenii streptococici reacţionează încrucişat cu antigenii glomerulari.

(4) tradiţional, GNDAPS este considerată o boală cauzată de **depunerea de complexe imune circulante** (CIC), fapt dovedit de prezenţa unui titru crescut de CIC în ser; există tot mai multe dovezi şi asupra realizării in situ a reacţiei antigen - anticorp.

● Ca şi în boala serului, **imunitatea celulară** joacă un rol patogenic; în modelele experimentale gradul proteinuriei se poate corela cu infiltrarea cu monocite şi poate fi blocată cu ser antimacrofagic sau prin tratament cu ciclosporină; participarea imunităţii celulare este demonstrată şi de evidenţierea unui infiltrat cu limfocite CD_4^+ şi monocite în glomeruli şi interstiţiu în fazele precoce ale bolii.

În concluzie, în patogenia GNDAPS sunt implicate atât mecanismele umorale, cât şi cele celulare.

4. Manifestări clinice

a. Perioada de latenţă - o infecţie streptococică faringiană, scarlatina sau o infecţie streptococică cutanată (impetigo, ectima, erizipel etc.) pot precede boala cu 10-14 zile. Perioada de latenţă corespunde unui interval liber de 10-14 zile între infecţia iniţială şi debutul clinic al nefropatiei după o infecţie rinofaringiană şi 3-6 săptămâni după infecţia cutanată. Infecţia care precede boala poate fi însoţită de simptome evidente (febră, faringită) sau pacienţii pot fi relativ asimptomatici. Un interval scurt sau apariţia intrainfecţioasă a sindromului nefritic acut corespund fie unei acutizări a unei maladii renale cronice preexistente, fie unei glomerulonefrite cu IgA. Formele subclinice ale GNDAPS se diagnostichează la pacienţi cu o infecţie streptococică recentă care sunt complet asimptomatici, dar dezvoltă hematurie microscopică şi scăderea complementului seric, cu sau fără HTA; biopsiile renale efectuate la aceşti pacienţi evidenţiază glomerulonefrită endocapilară.

b. Perioada de stare - după o perioadă de astenie, bolnavul instalează brusc, deseori nocturn, dureri lombare necolicative de intensitate variabilă, febră, frisoane, stare generală alterată.

Sindromul nefritic acut (edeme, hematurie, HTA cu sau fără oligurie) este forma cea mai frecventă de manifestare a GNDAPS; în 40% din cazuri apare sindrom nefritic acut complet, tipic; 95% prezintă cel puţin 2 semne.

(1) Proteinuria este neselectivă, cu valori obişnuite de 1-3 g/24 ore. Proteinuria nefrotică, cu sau fără hipoalbuminemie şi hiperlipemie, este prezentă la debut la 4-5% din copii şi la 20% din adulţi; acest debut „nefrotic" este, pe termen lung, de prognostic mai rezervat

decât sindromul nefritic acut, având ca substrat morfologic proliferarea mezangială. Sub 1% din cazuri evoluează către GNRP, la biopsia renală evidenţiindu-se proliferare glomerulară extracapilară extensivă. Există forme de GNDAc în care proteinuria este sub 1 g/l, sau nu poate fi evidenţiată, bolnavul fiind anuric.

(2) Edemele (prezente în 85% din cazuri) predomină în primele zile la faţă şi sunt de obicei moderate, de regulă necorelate cu nivelul proteinuriei. Edemul generalizat este mai frecvent la copiii mici. Ascita şi revărsatul pleural sunt mai rar întâlnite. Edemele sunt consecinţa expansiunii volumului extracelular, secundar diminuării excreţiei de Na şi apă, fie prin dezechilibru glomerulotubular (diminuarea fracţiei filtrate cu conservarea sau creşterea reabsorbţiei tubulare de Na şi apă), fie prin hiperactivitatea sistemului renină - angiotensină, care uneori persistă în ciuda hipervolemiei.

(3) Hematuria este macroscopică la 1/3 din bolnavi şi microscopică la 2/3; de regulă debutul este macroscopic, ulterior persistând microscopic. Recurenţa hematuriei macroscopice indică un nou puseu nefritic sau prezenţa maladiei Berger. Se însoţeşte uneori de disurie datorată probabil urinii hiperconcentrate; acest fapt poate evoca o infecţie urinară, dar urinile sunt sterile. Hematuria microscopică însoţită de cilindri hematici este totdeauna prezentă; **nu există GNDAc fără hematurie.**

Acest postulat este azi luat în discuţie din 2 motive:

- frecvenţa mare a glomerulopatiilor primitiv cronice la care suspecăm antecedente de sindrom nefritic acut fără hematurie (! 2/3 din cazurile de GNDAc au numai hematurie microscopică).
- numeroase cazuri de GNDAc diagnosticate morfologic, dar la care hematuria lipseşte; au fost descrise şi cazuri complet asimptomatice.

Există o corelaţie destul de strânsă între hematurie şi hipertensiunea arterială:

- prezenţa ambelor este regulă în sindromul nefritic acut;
- dispariţia ambelor este obişnuită când afecţiunea evoluează spre vindecare;
- persistenţa hipertensiunii, chiar şi în absenţa hematuriei, indică evoluţia spre cronicizare;
- episoadele hematurice, chiar microscopice, indică un puseu de acutizare a leziunilor chiar în absenţa „accelerării" HTA (mai ales la bolnavi care nu instalează oligurie).

(4) Oliguria tranzitorie este prezentă în jumătate din cazuri; **anuria** este rară, fiind determinată de o proliferare endocapilară asociată cu proliferare extracapilară.

(5) Hipertensiunea arterială, decelată la două treimi din cazuri - clasic, absenţa ei impunea reconsiderarea diagnosticului - este moderată. Uneori, copiii şi vârstnicii o tolerează cu dificultate. Alături de retenţia hidrosalină, HTA poate fi responsabilă de apariţia unei insuficienţe cardiace cu edem pulmonar acut - situaţie în care bradicardia indusă de HTA este înlocuită cu tahicardie, iar valorile TA scad - sau de tulburări cerebrale (cefalee, amauroză tranzitorie, confuzii, somnolenţă, convulsii), în special la vârstnici. Manifestările cerebrale pot domina tabloul clinic la copil, ducând la confuzie cu o boala neurologică.

(6) Alte manifestări clinice nespecifice sunt: dureri lombare şi/sau abdominale, greaţă, vărsături, subfebrilitate. Ocazional pot apărea artralgii, artrite şi variate erupţii cutanate care pot preta la confuzie cu LES şi/sau purpura Henoch-Schönlein. Uneori semnele clinice sunt mult mai discrete şi se limitează doar la un sindrom urinar (proteinurie şi hematurie izolate) descoperit printr-un examen sistematic, după o infecţie streptococică; numeroase asemenea cazuri au fost descrise în anturajul bolnavilor cu GNDAc.

5. Modificări bioumorale

a. Examenul urinei

(1) Produşi de degradare ai fibrinei şi fibrinopeptide apar în urină doar în faza iniţială a bolii.

(2) Proteinuria şi hematuria sunt constante; leucocituria poate fi patologică, dar cu valori mult inferioare hematuriei. Proteinuria este neselectivă, iar cantitativ variază între 0,5-3 g/24 ore, în funcţie de severitatea şi natura leziunilor subiacente. Până la jumătate din cazuri pot evolua cu proteinurie sub 1 g/24 ore, ceea ce crează probleme de diagnostic şi de urmărire a evoluţiei atunci când avem la dispoziţie un laborator care nu dozează proteinuriile sub 1 g/l.

Sindromul nefrotic apare într-un număr redus de cazuri. Originea glomerulară a hematuriei este atestată de prezenţa de hematii dismorfice, alterate (vizualizate cu microscopia cu contrast de fază) şi de cilindri hematici.

(3) Densitatea urinară este normală, dar aceasta nu permite diferenţierea decât de necroza tubulară acută, nu şi de acutizările GN cronice.

(4) Natriureza şi calciuria sunt scăzute.

(5) Scăderea eliminării ionilor de H şi K se datorează hipervolemiei - care inhibă ARP şi secreţia de aldosteron - şi diminuării excreţiei tubulare prin acidoză renală tubulară tip IV. Există retenţie hidrosalină cu inversarea raportului Na^+/K^+ urinar, cu hemodiluţie şi hiponatremie; în perioada de vindecare creşte eliminarea urinară de Na şi Cl.

b. Examenul sângelui

(1) Ureea sanguină este moderat crescută la mai mult de jumătate din bolnavi (sindromul azotemic al GNDAc); de regulă, valorile sale nu depăşesc 100 mg/dl decât în formele cu anurie care depăşeşte 24 ore sau/şi în formele febrile.

(2) Creatinina serică este normală sau moderat crescută; clearance-ul de creatinină, usor scăzut în faza iniţială a bolii, revine la normal odată cu rezoluţia bolii (evoluţie paralelă cu remiterea leziunilor proliferative). Fluxul sanguin renal este mai puţin influenţat, dar fracţia de filtrare este scăzută.

(3) Endotelina şi FNA sunt crescute în faza iniţială a bolii, creştere care urmează severitatea retenţiei hidrosaline.

(4) Anemia din GNDAc este moderată, normocromă, normocitară şi este secundară, ca şi hipoalbuminemia, hemodiluţiei.

(5) Reactanţii de fază acută - au valori crescute: ceruloplasmina, α_1 antitripsina, fibrinogenul, proteina C reactivă (aceasta este crescută precoce şi este un marker sensibil pentru infecţia streptococică); VSH-ul este crescut constant (80-100 mm/oră).

c. Examene microbiologice - Infecţia streptococică este cercetată prin prelevări faringiene şi cutanate, în care streptococul cauzal se evidenţiază într-un număr variabil de cazuri (culturi pozitive în 10-70% din cazuri).

6. Diagnosticul paraclinic

Diagnosticul infecţiei streptococice recente este de obicei confirmat prin:

a. teste serologice - prin prezenţa anticorpilor dirijaţi împotriva antigenelor streptococice: antistreptolizina O, antistreptokinaza, antihialuronidaza, antideoxiribonucleaza B (antiDNAaza B), antinicotinadenil-nucleotidaza. Ocazional sunt descrişi anticorpi antilaminină şi anti-colagen.

(1) Antistreptolizina O creşte semnificativ - valori patologice la > 400 unităţi Todd- după infecţiile faringiene, atingând titrul maxim în 3-5 săptămâni de la infecţie; răspunsul diminuă şi este întârziat în caz de tratament antibiotic iniţial. „Coada" lăsată de infecţia streptococică, prin persistenţa ASLO crescut chiar până la 3 luni de la episodul infecţios, poate fi utilă în precizarea etiologiei unei GNDAc. Absenţa unui titru crescut al ASLO în faţa unui sindrom nefritic ne face să suspectăm o glomerulopatie cronică acutizată intrainfecţios - situaţie în care titrul ASLO va creşte după 1-2 săptămâni - sau o altă etiologie decât cea streptococică. Bolnavii cu hipercolesterolemie pot prezenta creşteri false ale ASLO deoarece colesterolul inhibă interacţiunea streptolizinei O cu eritrocitele.

(2) Anticorpii antiendostreptozină au titruri ridicate pentru o perioadă care depăşeşte deseori 12 luni.

(3) Anticorpi anti-DNA-aza B si antihialuronidază au valori mult crescute după infecţiile cutanate.

(4) Streptozin-testul decelează mai multe tipuri de anticorpi antistreptococici şi este pozitiv la 95% din pacienţii cu faringită şi la 80% la cei cu infecţii cutanate. Deoarece incidenţa infecţiilor streptococice este mare în copilărie, titrul anticorpilor poate fi crescut fără legătură cu glomerulonefrita.

(5) Anticorpii dirijaţi împotriva proteinelor M au specificitate de tip şi conferă imunitate specifică. Aceşti anticorpi sunt detectabili la 4 săptămâni după infecţie şi persistă ani de zile.

(6) În faza activă a bolii **activitatea complementului hemolitic seric** (CH50) şi **fracţiunea C3** sunt scăzute şi reprezintă markeri biologici importanţi. Nivelul seric al C3 este sub jumătate din valoarea normală. Nivelurile serice ale properdinei, C2 si C4 pot de asemenea să fie scăzute, dar în măsura mai mică, ceea ce sugerează activarea complementului seric atât pe cale clasică, cât şi pe cale alternă. În majoritatea cazurilor, complementul seric revine la normal în maximum 4 săptămâni. Persistenţa hipocomplementemiei peste 8 săptămâni este neobişnuită şi impune cercetarea unui focar infecţios latent sau reconsiderarea diagnosticului de GNDAPS (de regulă este vorba de o GNRP).

(7) La 80% din pacienţi se decelează **hipergamaglobulinemie** (cu creşterea IgM şi IgG, dar cu IgA normale) care se normalizează în 1-2 luni.

(8) Titruri crescute de **factori reumatoizi** pot exista la 30-40% din pacienţi în prima săptămână de boală.

(9) Crioglobuline, anticorpi anti colagen IV şi complexe imune circulante pot fi detectate în primele săptămâni de la debut.

b. Puncţia biopsie renală (PBR)

Pentru diagnosticul de GNDAPS este uneori necesară biopsia renală. Aceasta nu este justificată ca primă intenţie la copil, când tabloul clinic şi biologic este caracteristic şi funcţia renală este normală.

PBR va fi efectuată la pacienţii cu complement seric normal în faza acută şi la cei cu complement seric scăzut la debut şi care rămâne scăzut după 2 luni, întrucât această evoluţie este sugestivă pentru nefrita lupică sau pentru nefrita membranoproliferativă.

Persistenţa HTA după 3-4 săptămâni şi proteinuria peste 3 g/zi sunt alte indicaţii de PBR. Nivelul crescut al retenţiei azotate în absenţa oliguriei indică o evoluţie rapid progresivă şi contraindică - formal - PBR.

7. Anatomopatologia

a. Microscopie optică (MO)

GNDAPS reprezintă prototipul **glomerulonefritei endocapilare acute.** Leziunile interesează toţi glomerulii şi se caracterizează prin **proliferare endocapilară difuză.** Creşterea numărului de celule endoteliale şi mezangiale umple tot spaţiul Bowman. Celule din circulaţie infiltrează glomerulii; polimorfonuclearele pot predomina în stadiile precoce, caracteristică a aşa numitei glomerulonefrite **exudative** (diferită histopatologic de cea de-a doua formă, unde predomină elementele **proliferative).** Sunt prezente monocite şi limfocite CD_4^+.

Se observă adesea depozite neregulate pe versantul extern al MBG, intermembrano-epitelial, în formă de „măciucă" (**„humps"**), care sunt depozite de fibrină. La aceste leziuni se poate asocia o **proliferare extracapilară segmentară,** afectând mai puţin de jumătate din nefroni, proliferare extracapilară care are prognostic nefavorabil. În proporţie şi de intensitate variabile, aceste leziuni pot persista până la 2 ani de la episodul acut; persistenţa lor ulterioară este indicator de cronicizare. Când leziunile extracapilare proliferative predomină, evoluţia este nefavorabilă, tabloul clinic fiind al unei glomerulonefrite rapid progresive. Supraadăugarea leziunilor de scleroză focală şi segmentară indică, de regulă, cronicizarea şi evoluţia spre IRC.

MBG este normală.

Tubii sunt normali, dar interstiţiul este infiltrat cu neutrofile, monocite şi limfocite T.

b. Microscopia electronică (ME) - evidenţiază edematierea şi proliferarea celulelor subendoteliale. Depozitele electronodense - "humps"-urile - sunt situate pe versantul extern al MBG şi sunt separate de membrana bazală printr-o zonă clară continuă.

Membrana bazală prezintă neregularităţi şi chiar fragmentări segmentare.

c. Microscopia în imunofluorescenţă (IF) - evidenţiază depozite în mezangiu şi MBG.

Depozitele granulare de C3, C4, properdină şi porţiunea terminală a complexului de atac membranar C5b-9 se găsesc mai ales în mezangiu; depozitele granulare de IgG şi IgM au aceeaşi localizare.

Există trei tipuri de **depozite imune glomerulare:** mezangial, aspect de „cer înstelat" (starry-sky) şi aspect de ghirlande:

(1) **tipul mezangial:** depozitele sunt neregulate, granulare şi localizate numai în mezangiu.

(2) **tipul „cer înstelat":** depozite formate din imunoglobuline şi C3 dispuse focal în mezangiu şi peretele capilar; prezent în primele 2 săptămâni de boală la 45% din cazuri.

(3) **tipul „ghirlandă":** depozite neregulate care decorează periferia peretelui capilar, iar mezangiul este tumefiat datorită depozitelor de fibrină, a posibilelor depozite crescentice focale şi segmentare, căpătând un aspect lobular.

Primele 2 tipuri se asociază cu un prognostic favorabil, în timp ce al treilea tip se asociază cu proteinurie masivă şi depozite subepiteliale electronodense, precum şi cu incidenţă mai mare de evoluţie spre IRC.

d. Evoluţia modificărilor histologice

Modificările acute proliferative diminuă progresiv în câteva săptămâni, dar un grad de hipercelularitate poate persista mai multe luni. În unele cazuri, după mai mulţi ani, la biopsiile renale se pot demonstra scleroza glomerulară focală şi proliferare mezangială în asociere cu depozite imune, chiar în absenţa vreunui semn clinic de boala renală.

8. Evoluţie. Prognostic

- Prognosticul este excelent la copii: mai puţin de 1% mor în faza acută a bolii, sub 2% evoluează spre IRC.
- La adulţi prognosticul este mai puţin favorabil, iar la vârstnici deseori evoluţia este nefavorabilă prin apariţia GN crescentice şi evoluţie ca o GN rapid progresivă şi exitus în 6 luni-2 ani.
- **Factorii de prognostic negativ** sunt: insuficienţa renală rapid progresivă, formaţiunile crescentice extensive, vârsta avansată, HTA necontrolată.
- Exceptând datele morfopatologice care dau certitudine asupra evoluţiei bolii, a eficienţei tratamentului, elementele clinice şi paraclinice cu care puteam aprecia evoluţia şi prognosticul GNDAc sunt HTA, proteinuria şi hematuria; persistenţa lor după 2 ani de la episodul nefritic acut semnifică cronicizarea afecţiunii şi evoluţia spre IRC.
- Exitusul se poate produce în perioada de stare a afecţiunii prin:

- oligoanurie prelungită şi prin complicaţiile care survin în oricare IRA;
- complicaţiile cardiovasculare: edem pulmonar acut, insuficienţă cardiacă, accident vascular cerebral.

- Recurenţa unei „adevărate" GNDAc este excepţională, de regulă fiind vorba de acutizări ale unei GNCr.

9. Diagnostic diferenţial

a. GNDAc nestreptococică - absenţa antecedentelor de infecţie streptococică, absenţa intervalului liber, absenţa stigmatelor de infecţie streptococică, prezenţa unei afecţiuni infecţioase cu altă etiologie decât cea streptococică, vaccinare sau seroterapie în antecedentele recente etc.

b. Pielonefrita acută

- stare toxico-septică, leucociturie, cilindrurie leucocitară;
- absenţa edemelor, hematuriei, HTA;
- uroculturi pozitive.

c. Necroza tubulară acută

- antecedente de hipovolemie prelungită, densitate urinară scăzută;
- absenţa edemelor, hematuriei, HTA.

d. Nefropatia tubulointerstiţială acută

- absenţa edemelor, HTA, hematuriei;
- densitate urinară scăzută;
- antecedente semnificative (ingestie de medicamente etc).

e. GNDCr acutizată - acutizarea se produce intrainfecţios; deseori se impune PBR. Diagnosticul diferenţial este facil când glomerulopatia cronică evoluează de mai mulţi ani, cu diminuarea dimensiunilor rinichilor şi valori crescute ale retenţiei azotate, exagerat de mari în comparaţie cu debutul recent şi durata redusă a oliguriei.

f. Boli evocatoare ale GNDAPS: LES, purpura Henoch-Schönlein, vasculite sistemice; glomerulopatii „primitive" (mezangiocapilară, boala Berger, proliferativă mezangială).

10. Tratament

a. Tratament igieno-dietetic

(1) Repausul la pat se menţine atâta timp cât persistă edemele, hematuria macroscopică, hipertensiunea arterială. Anomaliile sedimentului urinar (proteinuria, microhematuria) nu sunt o contraindicaţie pentru mobilizarea bolnavului. Reluarea activităţii normale este posibilă la normalizarea tuturor parametrilor clinici şi bioumorali; activitatea obişnuită se poate relua, cu evitarea exceselor, dacă persistă anomalii ale sedimentului urinar.

(2) Retenţia hidrosalină impune **restricţia de sare şi lichide,** uneori administrarea diureticelor. În formele uşoare şi medii de boală sunt acceptate zilnic 2-3 g de sare şi un supliment lichidian de 500 ml la excreţia obişnuită. În formele severe, cu edeme importante, restricţia este severă: sarea este exclusă, iar lichidele se limitează la câteva sute de ml zilnic.

b. Tratamentul diuretic - în formele de boală uşoară şi medie, diureticele au efect discutabil, dată fiind normalizarea spontană a diurezei la majoritatea bolnavilor în mai puţin de o sătămână (dacă aceştia respectă restricţia de sare şi apă). Cu excepţia metolazonei (Zavoxolyn), diureticele sulfamidice au efect minim. Diureticele cele mai utile s-au dovedit inhibitoarele de ansă - furosemid, acid etacrinic. În formele obişnuite de boală, cu creatininemie normală, sunt suficiente 40 mg furosemid sau 50 mg acid etacrinic pe zi.

Când creatininemia depăşeşte 1,5 mg% sunt necesare circa 120 mg furosemid x 2/zi asociat sau nu cu metolazonă 2,5-10 mg/zi.

Dacă edemele sunt corelate cu hipoalbuminemie semnificativă şi cu proteinurie mare, asocierea optimă de diuretice este furosemid cu diuretic antialdosteronic.

Cretininemia peste 6 mg% contraindică diureticele antialdosteronice. Diureza exagerată trebuie evitată din cauza riscului de deshidratare generatoare de azotemie extrarenală, agravantă pentru disfuncţia renală. Monitorizarea diurezei şi cântărirea zilnică sunt obligatorii în faza acută a bolii.

c. Penicilina

(1) Administrare profilactică - profilaxia bolii se face prin tratarea corectă (penicilină, eritromicină, azitromicină) şi precoce a oricăror infecţii streptococice. Este dovedită eficienţa profilaxiei mai ales la contacţii bolnavilor cu infecţii streptococice. În epidemii, tratamentul antibiotic se administrează profilactic şi pacienţilor cu risc crescut (contacţilor şi membrilor familiei).

(2) Administrare curativă - administrarea penicilinei din prima zi (?) a faringitei streptococice ar scădea incidenţa GNDAc cu 10%; ulterior **eficienţa penicilinoterapici este nulă.** Penicilinoterapia este ineficientă în terapia GNDAc care urmează unei infecţii streptococice cutanate.

Tradiţional ea este recomandată 10-14 zile în toate GNDAc, fără eficienţă dovedită. Toţi pacienţii ar trebui trataţi ca şi cum ar avea infecţie streptococică activă, ca urmare trataţi cu o singură doză i.m. de benzatin penicilină de 1,2 milioane unităţi sau jumătate din aceasta doză la copii sub 30 kg. Alternativ, se poate administra benzil penicilina oral 200.000 UI la fiecare 6 ore timp de 7-10 zile sau, la pacienţii cu alergie la penicilină, eritromicină 250 mg la 6 ore timp de 7-10 zile.

Administrarea Penicilinei este discutabilă după instalarea completă a tabloului clinic de sindrom nefritic acut; dacă am accepta ipoteza clasică a patogeniei GNDAc, penicilinoterapia ar fi chiar contraindicată, deoarece ar produce „spargerea" streptococului cu ofertă suplimentară de exotoxină şi exacerbarea reacţiilor imune.

d. Tratamentul HTA

Deocamdată tratamentul GNDAPS este simptomatic, de prevenire a complicaţiilor şi depinde de severitatea clinică a bolii. Obiectivul major este tratamentul HTA şi al supraîncărcării volemice.

● Hipertensiunea arterială uşoară nu degradează funcţia renală şi nu trebuie tratată; ea se normalizează fără tratament specific în circa 7 zile. Diureticele par să influenţeze

hipertensiunea uşoară, dar nu pe cea medie sau severă. Diureticele foarte active permit însă folosirea unor doze mai mici de substanţe antihipertensive. Dacă administrarea orală este posibilă, se folosesc: clonidina 0,05-0,1 mg x 3-4/zi; nifedipina (10 mg) 4-6 cp/zi; hipopresolul 25 mg x 3/zi. Inhibitorii enzimei de conversie sunt de evitat deoarece pot scădea filtratul glomerular; eficienţa lor este oricum redusă deoarece există o diminuare a ARP, ceea ce explică şi inutilitatea betablocantelor.

- Urgenţele hipertensive impun tratament parenteral:
  - Nitroprusiatul de sodiu (Nipride, fiole de 50 mg);
  - Diazoxidul (Hyperstat, fiole cu 300 mg);
  - Hidralazina (Apresoline, fiole de 1 ml cu 20 mg) se administrează intramuscular sau intravenos.
- Edemul pulmonar acut beneficiază de tratamentul convenţional; digitala nu este eficientă şi riscul de intoxicaţie digitalică este mare. Uneori EPA în GNDAPS impune hemodializa ca unică modalitate terapeutică.
- Obişnuit, faza acută a bolii se ameliorează după o săptămână, perioadă în care pacienţii îşi reiau spontan diureza. Persistenţa oligoanuriei, creşterea valorilor retenţiei azotate, hiperkalemia pot fi, uneori, indicaţii de hemodializă.

e. Imunosupresia

Corticosteroizii, agenţii imunosupresori şi/sau plasmafereza nu îşi găsesc locul în terapia GNDAPS, exceptând pacienţii cu glomerulonefrită crescentică. Insuficienţa renală progresivă impune efectuarea biopsiei renale. Dacă formaţiunile crescentice sunt prezente la peste 30% din glomeruli, se recomandă cure scurte de corticosteroizi, administrate intravenos sub formă de „pulse therapy" (metil prednisolon 500 mg-1g/1,73 m^2), zilnic, 3-5 zile succesiv.

f. Amigdalectomia - uneori recomandată în anormalităţile urinare persistente, niciodată în episodul acut- şi **profilaxia cu preparate depot de Penicilină** au oferit rezultate contradictorii; recomandarea acestor măsuri terapeutice se face frecvent din dorinţa de a oferi bolnavului o „soluţie" iluzorie de vindecare a unei glomerulopatii care evoluează imperturbabil spre IRC.

g. Dispensarizarea bolnavilor se face timp de 2 ani de la episodul nefritic, cu urmărirea valorilor TA, ale ureei şi creatininei sanguine, ale proteinuriei şi hematuriei.

11. Criterii de vindecare

- **Clinic** - reluarea diurezei, dispariţia edemelor, normalizarea TA, absenţa hematuriei.
- **Morfologic** - absenţa modificărilor histopatologice la 2 ani.
- **Biologic** - absenţa proteinuriei şi a hematuriei.
- **Funcţional** - normalizarea clearance-ului creatininei.

C. GLOMERULONEFRITE INFECŢIOASE NESTREPTOCOCICE

O serie de infecţii, în afara celor streptococice, se pot asocia cu leziuni renale, putând produce leziuni ale tuturor componentelor renale: glomerul, interstiţiu, vase.

1. Clasificare

GN infecţioase nonstreptococice - clasificare etiologică:

a. Bacterii

- streptococ viridans;
- stafilococ auriu;
- stafilococul alb şi stafilococul epidermidis;
- bacili Gram-negativi (pseudomonas aeruginosa, E. Coli, Proteus vulgaris);
- salmonella typhi;
- leptospira;
- treponema pallidum;
- mycobacterium leprae;
- yersinia enterocolitica;
- neisseria meningitidis, neisseria gonorrheae;

- corynebacterium diphtheriae;
- coxiella burnettii;
- brucella abortus;
- listeria monocytogenes.

b. Virale

- hepatita B;
- v. Epstein-Barr;
- v. Coxsackie B;
- ECHO virusuri;
- parotidita epidemică;
- rubeola;
- retrovirusuri (HIV);
- influenza.

c. Fungice

- histoplasma capsulatum;
- candida;
- coccidioides immitis.

d. Protozoare

- plasmodium falciparum şi plasmodium malariae;
- toxoplasma gondii;
- trypanosoma.

e. Helmintice

- schistosoma mansoni şi schistosoma haematobium;
- wuchereria bancrofti;
- loa loa;
- onchocerca volvulus;
- trichinella spiralis.

2. Incidenţa GN infecţioase s-a modificat în ultimii ani: în ţările dezvoltate a scăzut incidenţa GN poststreptococice, GN din endocardita bacteriană sau nefrita de shunt; a crescut incidenţa afectării glomerulare în hepatita B şi nefropatia HIV - asociată.

3. Mecanism şi leziuni

Mecanismul GN infecţioase este prin complexe imune, antigenul fiind fie o componentă a glomerulului, fie o componentă a agentului infecţios; leziunile pot fi variate (acelaşi agent infecţios poate produce leziuni morfologice diferite la diferiţi pacienţi sau în zone geografice diferite); infecţii diferite pot da un tablou histologic identic.

Infecţiile cronice se pot însoţi de afectarea glomerulară secundară amiloidozei sau medicaţiei antiinfecţioase.

Unele infecţii, cum ar fi rujeola, pot induce remisiunea unui sindrom nefrotic din GN cu leziuni minime, probabil datorită efectului inhibitor asupra celulelor T, ceea ce duce la scăderea producţiei de interleukină.

4. NG bacteriene

a. GN din endocardita infecţioasă

(1) Incidenţă, factori de risc

Incidenţa este de aproximativ 20%, majoritatea în endocardita de cord drept; riscul afectării glomerulare este crescut la pacienţii care au început tardiv tratamentul, au hemoculturi negative şi au endocardită de cord drept.

(2) Manifestări clinice: febră, astenie fizică, artralgii, anemie şi purpură. Afectarea rinichiului se caracterizează prin hematurie micro sau macroscopică şi proteinurie moderată. Poate fi prezentă retenţie azotată mică-medie; uneori evoluează ca o GNRP cu formarea de crescenturi. Foarte rar tabloul clinic este de sindrom nefrotic.

(3) Laborator - anemie normocromă, normocitară, VSH crescut, proteina C reactivă pozitivă. Activarea sistemului imunitar este dovedită de prezenţa unor titruri crescute de

factori reumatoizi, creşterea policlonală de crioglobuline, prezenţa de complexe imune circulante. Nivelele serice ale C3 si C4 sunt **scăzute** în timpul fazei acute. Uneori se pot evidenţia şi **anticorpi anticitoplasmă neutrofilă (ANCA)**.

(4) Anatomopatologia

(a) Macroscopic - rinichii sunt măriţi de volum şi netezi, cu mici hemoragii subcapsulare.

(b) Microscopia optică (MO) evidenţiază 2 tipuri de leziuni glomerulare distincte:

- în **endocarditele acute**:
  - proliferare difuză celulară cu sau fără zone de necroză;
  - îngroşare neregulată a pereţilor capilarelor glomerulare;
  - infiltrare tubulointerstiţială.

(c) Imunofluorescenţa - depozite împrăştiate, granulare de IgG, IgM şi C3.

(d) ME - depozite dense subendoteliale, subepiteliale si mezangiale.

- în **endocarditele subacute**, cele mai frecvente leziuni sunt de proliferare segmentară şi focală cu necroză fibrinoidă focală şi trombi capilari. **Imunofluorescenţa** evidenţiază depozitele numai în mezangiu. Uneori se observă aspect de GN crescentică.

(5) Tratament. Prognostic.

Nu există un tratament specific pentru leziunile renale; terapia endocarditei este urmată de rezoluţia afectării renale. Unii pacienţi pot rămâne cu un grad de insuficienţă renală, HTA sau proteinurie, în funcţie de severitatea afectării iniţiale.

b. Nefrita de shunt

(1) Incidenţă, etiologie - 30% din shunturile ventriculoatriale se infectează în circa 2 luni de la inserţie; germenii cei mai implicaţi sunt: stafilococul alb (70% din cazuri) şi stafilococul auriu (20% din cazuri).

(2) Fiziopatologie - evenimentul iniţial pare să fie bacteriemia, care duce la formarea de complexe imune ce se depozitează în glomeruli.

(3) Clinic: febră, artralgii, stare de rău, scădere ponderală, anemie, hepatosplenomegalie (toate debutează insidios în câteva luni). Renal: hematurie constantă cu grade diferite de proteinurie (în 25% din cazuri de rang nefrotic).

(4) Biologic: leucocitoză, VSH crescut; scăderea nivelelor serice ale C3 şi C4, titruri crescute de factor reumatoid şi crioglobuline.

(5) Histologie - leziunile sunt similare cu cele din GN mezangiocapilară tip I, cu proliferare endocapilară şi dublu contur al MBG; pot apărea şi crescenturi.

(a) ME evidenţiază depozite electronodense subendoteliale şi mezangiale.

(b) IF - se observă depozite granulare de IgM, IgG şi C3.

(6) Tratamentul - constă în extragerea rapidă a shuntului infectat şi terapie antibiotică; Ag nu este precizat.

(c) GN asociată cu sepsisul visceral

Infecţiile viscerale pot fi pulmonare, intraabdominale, cutanate sau proteze vasculare infectate. O trăsătură comună este prezenţa unei infecţii severe timp de mai multe luni.

(1) Clinica afectării renale variază de la anormalităţi urinare minore la IRA fulminantă; rar apare sindrom nefrotic; nivelul seric al complementului poate fi redus.

(2) Histologic, modificările sunt variate:

- cel mai frecvent: GN proliferativă difuză sau GN proliferativă mezangială;
- crescenturi epiteliale în număr variabil;
- ocazional: GN mezangiocapilară, membranoasă sau proliferativă focală.

(3) Tratamentul este antiinfecţios. Recuperarea renală este impredictibilă. Prezenţa proliferării extracapilare este de prognostic prost.

d. Glomerulopatia sifilitică

(1) Incidenţă - sifilisul reprezintă o cauză frecventă de sindrom nefrotic în ţările dezvoltate, în asociere cu formele secundare şi congenitale. Datorită campaniei de tratament, incidenţa a scăzut în cea mai mare parte a lumii; persistă încă în unele ţări ale Africii, Asiei.

(2) Histologia - nefropatie membranoasă; mai rar apare proliferare mezangială şi endotelială; spirochetele pot fi observate în interstiţiu, celule tubulare şi lamina tubulară.

• IF evidenţiază depozite fine, granulare de IgG şi C3 şi, ocazional, IgM în membrana capilarelor glomerulare şi în mezangiu. Se pot evidenţia uneori antigenul treponemal şi anticorpii împotriva acestui antigen.

• **ME** evidenţiază îngroşare variabilă a MBG precum şi depozite dense subepiteliale şi subendoteliale.

(3) Mecanismul glomerulopatiei sifilitice este prin CIC; acestea dispar din circulaţie rapid după instituirea penicilinoterapiei, iar proteinuria dispare după 2-6 săptămâni de tratament.

e. Afectări glomerulare asociate leprei

(1) Leziuni renale - lepra se însoţeşte de 2 tipuri majore de leziuni renale: amiloidoza secundară şi glomerulonefrita. Pacienţii cu amiloidoză au de obicei sindrom nefrotic, în timp ce „nefriticii" au doar anormalităţi urinare asimptomatice; rar, în prezenţa GN crescentice, pot apărea IRA şi HTA. Amiloidoza renală evoluează progresiv către IRC.

(2) Glomerulonefrita este mai frecventă decât amiloidoza. Cele mai frecvente forme sunt GN proliferativă mezangială şi GN proliferativă difuză.

• **ME:** depozite dense subepiteliale şi în regiunile mezangiale subendoteliale.

• **IF:** depozite granulare de IgG, C3 şi mai rar IgM, IgA şi fibrină în mezangiu şi de-a lungul pereţilor capilari.

GN apare atât în afectările lepromatoase, cât şi în cele nonlepromatoase. În primele, GN apare de obicei în cursul episoadelor de eritem nodos lepros şi se însoţeşte de C seric scăzut şi prezenţa de CIC; antigenul nu este precizat; întrucât aceşti bolnavi prezintă risc crescut de suprainfecţie, este posibil ca antigenul să fie nonmycobacterian.

(3) Amiloidoza renală este mai frecventă în lepra lepromatoasă decât în lepra tuberculoidă. Episoadele repetate de eritem nodos în lepra lepromatoasă pot predispune la dezvoltarea amiloidozei, fiecare episod însoţindu-se de creşteri marcate şi persistente ale amiloidului A seric.

(4) Tratamentul specific antilepros sau de alt tip nu modifică evoluţia leziunilor renale. La pacienţii transplantaţi, riscul de lepră pe grefă este crescut de terapia cu imunosupresoare.

5. NG virale

a. Boli glomerulare asociate hepatitei B

Infecţia cu virusul hepatitic B se poate însoţi de 2 tipuri de afectări renale majore:
- de tip poliarterita nodoasă (poliangeită microscopică);
- diferite tipuri de GN, cele mai frecvente fiind membranoasă şi membranoproliferativă.

(1) GN membranoasă este mai frecventă la copii, dar poate apărea şi la adulţi. La copii se manifestă printr-un sindrom nefrotic instalat între 2 şi 12 ani. HTA apare la mai puţin de 25% din pacienţi. IRC se dezvoltă rar. Peste 80% din pacienţii afectaţi sunt de sex masculin; infecţia poate fi contractată atât pe cale verticală, de la mamă, cât şi orizontală, între gemeni. La copii nu există semne clinice sau de laborator de hepatita acută; adulţii au, de obicei, istoric de hepatită acută, transaminaze crescute şi aspect bioptic de hepatită cronică activă. La copii poate apărea remisiune spontană, dar la adulţi se inregistrează o evoluţie progresivă. În circulaţie se evidenţiază Ag HBs şi Ac anti-HBc; 60-80% au şi antigen HBe circulant. Nivelele serice ale C3 şi C4 pot fi scăzute sau normale. La 80% din bolnavi sunt prezente CIC.

• **MO:** leziuni identice cu cele din GN membranoasă idiopatică;

• **ME:** particule virus-like în zonele subepiteliale şi subendoteliale şi în celulele glomerulare; pe lângă depozitele imune subepiteliale, pot apărea şi depozite subendoteliale şi mezangiale.

• **IF:** IgG şi C3 de-a lungul peretelui capilar, mai rar IgM sau IgA. HBe este antigenul major din depozitele imune şi este considerat a juca rol în patogeneza bolii.

(2) GN membranoproliferativă este cea mai frecventă GN la adulţii infectaţi cu virus hepatitic B. De obicei determină sindrom nefrotic. HTA este prezentă în 45% din cazuri, IRC în 20%. Biopsia hepatică evidenţiază hepatită cronică activă sau persistentă. Histologia renală este identică cu cea din GNMP tip I sau, mai rar, tip III.

(3) Alte leziuni renale asociate infecţiei cu VHB: GN proliferativă mezangială cu depozite de IgG/IgM /IgA sau o combinaţie între nefropatia membranoasă şi nefropatia cu IgA.

(4) **Evoluţie. Tratament**

La copii leziunile renale regresează spontan, în afara tratamentul corticoid (tratamentul cu corticoizi îngreunează eradicarea infecţiei virale şi creşte riscul transformării bolii acute în boala cronică!).

b. GN asociate infecţiei cu virus hepatitic C

Se caracterizează prin proteinurie de diferite grade.

(1) **Histologic:** GN membranoproliferativă.

- **IF:** depozite de IgG, IgM şi C3 în glomeruli;
- **ME:** structuri glomerulare crioglobulin-like.

(2) **Laborator** - majoritatea bolnavilor au hipocomplementemie (în special C4 scăzut), CIC, factor reumatoid tip IgM, crioglobuline crescute de tip II (IgG si IgM), creşterea transaminazelor serice. Deşi în ser pot exista markeri virali, aceştia nu au fost evidenţiaţi în glomeruli.

c. Nefropatia asociată cu HIV

(1) **Clinica** este dominată de sindromul nefrotic; hiperlipidemia poate să nu fie prezentă; proteinuria se poate asocia cu grade diferite de azotemie. La pacienţii cu boală renală preexistentă, debutul edemelor şi al IRA poate fi brutal. Caracteristic: nu apare HTA şi evoluţia către declin rapid al funcţiei renale (uremia se dezvoltă în 4-6 luni cu deces în mai puţin de 1 an în ciuda tratamentului de supleere prin dializă).

(2) **Paraclinic** - nu există nici o modificare de laborator specifică, exceptând markerii infecţiei cu HIV. Ecografia evidenţiază nefromegalie. Raportul CD4/CD8 este scăzut chiar la bolnavii asimptomatici cu sindrom nefrotic. Complementul seric este normal.

(3) **Histologic**

- glomeruloscleroză segmentară şi focală la 82% din pacienţi;
- hipercelularitate mezangială - în 8%.

Hiperplazia mezangială, manifestată prin anormalităţi urinare minime, poate precede GSFS manifestată prin sindrom nefrotic.

- **MO** - hipertrofia celulelor epiteliale viscerale care conţin vacuole şi picături de absorbţie proteică; peretele capilarului glomerular este colabat, cu obliterarea lumenului, iar spaţiile Bowman sunt frecvent dilatate („collapsing glomerulopathy"); dilatare microchistică a tubilor renali din cortex şi medulară.
- **ME**: incluziuni tubuloreticulare în endoteliul vascular şi în celulele interstiţiale. Toate modificările sunt foarte sugestive pentru nefropatie SIDA când se asociază cu GSFS.
- **IF**: depozite de IgM, C3 şi C1q în arii sclerotice, mezangiu şi peretele capilar.

(4) **Alte tipuri de leziuni renale** în SIDA: leziuni minime, nefropatie membranoasă, GN proliferativă, microangiopatie trombotică, nefrita interstiţială de hipersensibilitate, necroza tubulară acută.

(5) **Patogeneza** exactă a nefropatiei asociată cu SIDA este necunoscută; se pare că mecanismul este prin complexe imune. Nefropatia poate apărea şi la purtătorii asimptomatici de virus, astfel încât infecţiile oportuniste nu explică glomerulopatia. Demonstrarea de ADN viral în ţesutul renal sugerează o etiologie virală; ADN nu a fost evidenţiat la cei HIV pozitivi fără nefropatie.

(6) **Tratament** - nu există experienţă cu privire la tratament. Corticoterapia poate fi urmată de scăderea proteinuriei, deşi poate precipita complicaţiile infecţioase la aceşti pacienţi deja imunodeprimaţi. Nu se cunoaşte efectul administrării de zidovudină (AZT), dar primele studii arată ineficienţa sa în prevenirea sau rezoluţia bolii renale.Tratamentul este în prezent paleativ, urmat de dializă.

6. Parazitoze

a. Glomerulopatia schistosomală

(1) **Clinic**

Schistosomiaza este o infecţie cronică produsă de o trematodă răspândită în Africa şi America de Sud.

• Infecţia cu schistosoma haematobium afectează în principal vezica urinară şi ureterele; rinichiul este afectat secundar. La pacienţii cu infecţie concomitentă cu Salmonella poate apărea SN secundar unei GN mezangiocapilare. Tratamentul antiinfecţios rezolvă leziunile renale.

• În infecţiile cu Schistostoma japonicum s-a evidenţiat o GN mediată imun.

• Majoritatea pacienţilor cu GN schistosomală au infecţie cu S. mansoni. Afectarea renală apare rar în faza acută şi se manifestă în cursul bolii avansate. 60-70% au sindrom nefrotic, restul având proteinurie de rang nonnefrotic, rar selectivă. HTA este prezentă la <50% din cazuri; C3 este scăzut, iar în ser sunt prezente CIC.

(2) Histologic - diferite aspecte:
- iniţial expansiunea mezangiului prin depozite de material PAS-pozitiv fibrilar, apoi proliferare mezangială;
- glomeruloscleroza focală;
- rar GN membranoasă sau proliferativă;
- depozite de amiloid în glomerul.

• **IF:** depozite de IgG, IgE, IgM şi, mai rar, IgA şi C3; de-a lungul peretelui capilar şi în mezangiu se detectează antigene schistosomale.

• ME: depozite în mezangiu şi în regiunile subendoteliale.

(3) Mecanismul: CIC.

(4) Tratamentul cu medicamente antischistosomale (praziquantel sau oxaminiquina) este ineficient în modificarea evoluţiei afectării renale. O parte din bolnavi pot răspunde la tratament cu steroizi sau ciclofosfamidă. Evoluţie progresivă spre IRC.

b. Nefropatia din Malaria quarta

(1) Clinic - afectează predominant copii şi adulţi tineri, cu un peak la vârsta de 5 ani. Febra este prezentă din stadiile precoce şi poate fi de tip quartan. După câteva săptămâni apar edeme generalizate şi ascită; la adolescenţi şi adulţi se poate asocia un anume grad de insuficienţă renală. TA este normală, cu excepţia cazurilor care au IRC avansată.

(2) Paraclinic - în 80% din cazuri există proteinurie neselectivă şi hematurie microscopică. C3 este normal; colesterolul seric este mult crescut. Parazitemia este detectabilă la 75% din pacienţi.

(3) Histologic, în fazele precoce se observă îngroşare segmentară şi focală a pereţilor capilari care pot avea dublu contur; îngroşarea este determinată de prezenţa de fibrile argirofile PAS-pozitive în regiunea subendotelială. Pe măsură ce boala avansează, se produce obliterarea lumenului capilar. Scleroza mezangială, iniţial segmentară, devine ulterior difuză. Proliferarea celulară este absentă. Se mai observă atrofie tubulară şi infiltrat interstiţial polimorfonuclear.

• **ME:** îngroşarea peretelui capilar cu material membrană bazală-like în regiunea subendotelială.

• **IF:** 3 tipuri de leziuni:
- depozite granulare de-a lungul peretelui capilar;
- depozite foarte fine distribuite difuz omogen de-a lungul peretelui capilar;
- o mixtură de depozite granulare şi difuze.

În 96% din cazuri apar IgG şi IgM, în 66% C, în 25% antigenul Plasmodium malariae.

(4) Mecanism - imun, antigenul malaric putând fi evidenţiat în rinichi la majoritatea pacienţilor.

(5) Evoluţie - lent progresivă către IRC în 3-5 ani; decesul apare prin HTA, IRC sau infecţii intercurente.

(6) Tratament - terapia antimalarică este ineficientă, ca şi cortizonul; nici agenţii citotoxici nu au efecte mai bune.

c. GN asociată cu malaria falciparum

O GN ocultă şi tranzitorie poate apărea frecvent în asociere cu infecţia cu Pl. falciparum.

(1) Histologic, în **MO:** mezangiul glomerular este hipercelular, cu matrice lărgită; se poate observa şi proliferare endotelială; în lumenul capilar există granule eozinofilice şi macrofage cu incluziuni pigmentare.

• ME: depozite dense mezangiale şi subendoteliale cu lărgirea porilor; numeroase eritrocite deformate pot fi atrase în aceste spaţii formate de citoplasma endotelială.

• IF: depozite de IgM si C3 şi ocazional IgG şi IgA în mezangiu şi pereţii capilari.

(2) **Evoluţie** - leziunile glomerulare dispar în 4-6 săptămâni de la începerea tratamentului antimalaric.

d. GN din filarioză

(1) **Leziuni** - infecţiile cu nematodele filariozice Wuchereria bancrofti, Onchocerca volvulus şi Loa loa pot produce o glomerulopatie asociată frecvent cu sindromul nefrotic; debutul cu sindrom nefritic nu este neobişnuit; filarioza bancroftiană se asociază cu GN proliferativă difuză sau mezangială; uneori microfilariile se pot evidenţia în glomeruli.

În infecţiile onchocercale pot apărea leziuni minime, GN mezangiocapilară, GN mezangială proliferativă şi GN cronică sclerozantă.

În infecţiile cu Loa loa apar GN membranoasă, mezangiocapilară şi leziuni cronice sclerozante.

În pereţii capilari şi mezangiul glomerular sunt depozite de IgM, IgG şi C3. Antigenul oncocercal se poate evidenţia în 50% din cazuri; celelalte antigene nu au fost evidenţiate.

(2) **Tratament** - la pacienţii cu sindrom nefritic la debut, tratamentul cu dietilcarbamazepină duce la rezoluţia leziunilor renale; la cei cu sindrom nefrotic, terapia nu influenţează evoluţia bolii.

D. GLOMERULONEFRITA CU LEZIUNI MINIME (GNLM)

1. Definiţie

GNLM este o entitate clinico-biologică, bine definită, exprimată printr-un sindrom nefrotic pur, fără leziuni glomerulare vizibile la examenul în microscopia optică şi fără depozite de material imun la examenul în imunofluorescenţă.

2. Clasificare

GNLM poate fi **primară** sau **asociată** următoarelor afecţiuni: boala Hodgkin, limfoame nonHodgkin, tumori solide, nefropatia cu IgA, diabet, sifilis, HIV, administrare de droguri (AINS, interferon alfa 1, rifampicina). La copiii cu GNLM coexistă o incidenţă crescută de afecţiuni atopice, în special astm, eczemă, febră de fân.

3. Frecvenţă - 25% din glomerulopatii; 85% sub vârsta de 15 ani, cu vârf între 2-6 ani; B/F = 2/1.

4. Etiopatogenie

Etiopatogenie controversată: s-au observat creşterea numărului de limfocite T şi anomalii în funcţia limfocitelor T, cu reactivitate scăzută la mitogeni ca fitohemaglutinina sau concavalina A, hipersecreţie de limfokine; hipersensibilitate a capilarului glomerular, apariţia bolii după imunizare recentă, la indivizi atopici, după administrare intravenoasă de albumină hiperosmotică, după administrare de puromicină, probenecid, litiu, antiinflamatorii nesteroide, administrare de policationi în artera renală; asociere rară cu boala Hodgkin, neoplasme (SN ca sindroame paraneoplazice, patogenia fiind posibila secreţie a unor substanţe care cresc permeabilitatea glomerulară).

5. Mecanismul proteinuriei (în special al albuminuriei) în absenţa leziunilor MBG ar putea fi explicat astfel: peretele capilarelor glomerulare este în mod normal impermeabil la albuminele serice deoarece, datorită încărcăturii anionice a endoteliului, MBG, pedicelelor, sunt respinse moleculele electronegative; în GNLM se produc perturbări electrochimice (pozitivare) prin acţiunea unui factor circulant („factor de permeabilitate vasculară"), probabil citokine (limfokine) secretate de limfocitele bolnavului. Fenomenul ar avea loc la nivelul tuturor membranelor endoteliale, explicând apariţia edemelor generalizate. **Dovezi:** recurenţa sindromului după transplant renal, asocierea cu anumite antigene HLA (HLA DR3, HLA DR7, HLA B8, HLA B12, HLA DQW2 - indivizii HLA-B12 devin uşor corticodependenţi), rolul episoadelor alergice (cu creşterea IgE) în declanşarea sau recurenţa GNLM. Nu există dovezi că ar fi implicate complexele imune. Anomaliile imunologice sunt certe, dar nu se ştie precis dacă sunt specifice bolii sau secundare stării nefrotice. Inducerea remisiunii prin steroizi, agenţi alkilanţi sau ciclosporina A dovedeşte,

indirect, o cauză imună. Anomaliile funcţionale ale limfocitelor T se întâlnesc şi în alte glomerulopatii.

6. Caracteristici clinice şi de laborator - definesc un **sindrom nefrotic pur corticosensibil.**

● **Debutul** este brusc şi marcat de instalarea în câteva zile a **edemelor.** Acestea pot fi puţin aparente (decelate doar printr-o creştere a greutăţii), dar, de regulă, sunt voluminoase şi generalizate. Frecvent se decelează revărsate în diferitele seroase. La copii, ascita şi edemul scrotal sunt mai proeminente decât la adulţi.

● Diureza este scăzută.

● Cea mai frecventă complicaţie, în special la copii, este şocul hipovolemic; acesta apare de obicei în timpul fazei de formare a edemelor şi poate fi precipitat de diuretice, paracenteză, diaree, sepsis; circulaţia periferică este scăzută, cu extremităţi reci şi hipotensiune; şocul hipovolemic poate predispune la accidente trombotice, necroză tubulară acută şi, uneori, moarte subită.

● În GNLM apariţia HTA, a hematuriei, a corticorezistenţei reprezintă **excepţii** şi se datoresc fie unei greşeli de diagnostic (leziunea glomerulară este de alt tip), fie existenţei/apariţiei leziunilor de glomeruloscleroză segmentară şi focală, leziuni care, prezente chiar la un număr limitat de glomeruli, dau un prognostic nefavorabil.

● Hialinizarea unor glomeruli nu reprezintă un semn de prognostic nefavorabil. „Impuritatea" SN prin prezenţa leziunilor de scleroză segmentară şi focală, impuritate tradusă prin hematurie/HTA/IRC, creşte cu vârsta.

● Un SN prin leziuni minime, apărut la un vârstnic, impune investigaţii pentru depistarea unei eventuale neoplazii.

● **IRA** este rară, de obicei secundară necrozei tubulare acute ischemice.

● O altă complicaţie, mai frecventă la copii, este **tromboza de venă renală;** Trombozele arteriale primare sunt rare, dar tromboza pulmonară poate duce la moarte subită.

● **Infecţiile** sunt o cauză frecventă de deces la copiii nefrotici; edemele subcutanate prezintă risc de celulită; poate surveni septicemia cu germeni Gram negativi sau pozitivi; infecţiile pulmonare sunt de gravitate extremă, mai ales la pacienţii cu valori crescute ale retenţiei azotate; de aceea, în perioadele de recăderi se utilizează profilactic antibiotice.

7. Modificări de laborator

● **Hipoproteinemia** este semnul major al SN; nivelul seric al albuminemiei la care apare edemul este < 2,5 g/dl. IgG sunt scăzute; IgM sunt crescute; C seric este normal.

● **Hiperlipidemia** apare constant, caracterizându-se prin creşterea colesterolului total, LDL si a VLDL; HDL sunt normale, trigliceridele serice sunt crescute. Frecvent apare hiponatremie, secundară atât hiperlipidemiei, cât şi retenţiei de apă determinate de hipovolemie şi activarea ADH.

● **Creatinina serică** poate fi uşor crescută în 1/3 din cazuri; hipovolemia poate determina IRA oligurică reversibilă.

● **Proteinuria** este masivă, **hematuria microscopică** survine doar la 15-20% din cazuri; în perioada de formare a edemelor, Na urinar este scăzut şi osmolaritatea urinară crescută. Proteinuria este înalt selectivă.

8. Anatomie patologică

a. Macroscopic: nefromegalie palidă bilaterală.

b. Microscopia optică: glomeruli optic normali.

c. Microscopie electronică: aglutinarea podocitelor - prin retracţie şi scurtare - sub forma unei lame citoplasmatice coalescente membranei bazale; edematiere şi vacuolizare lipido-proteică podocitară, obliterare a porilor (secundară proteinuriei?), mezangiul hipertrofiat, hipercelular, „rigiditate" a capilarelor; tubi vacuolizaţi proximal prin infiltrare lipidică; interstiţiul edematiat. Substratul morfologic fundamental îl reprezintă detaşarea celulelor epiteliale de MBG şi modificările filtrului glomerular.

d. Microscopia în imunofluorescenţă: fără modificări; prezenţa de IgM şi C3 în mezangiu indică un prognostic nefavorabil şi corticorezistenţă.

Deoarece majoritatea copiilor cu GNLM răspund în 1-2 luni la terapia cu corticoizi prin remisiune completă, aceşti pacienţi sunt trataţi fără a li se efectua biopsia renală.

Aceasta este rezervată cazurilor rezistente la steroizi sau recăderilor după steroizi.

9. Evoluţie - posibilităţi:

- remisiune completă după o singură cură de corticoizi, fără recăderi - la 38%;
- remisiune indusă de steroizi şi cu < 2 recăderi în primele 6 luni - la 19%;
- remisiune indusă de steroizi şi cu > 2 recăderi în primele 6 luni - 42%;
- remisiune indusă de steroizi, dar cu recădere în momentul reducerii dozelor; aceasta este forma steroid-dependentă;
- lipsă de răspuns iniţial, dar succes la completarea terapiei;
- răspuns iniţial, dar cu lipsă de răspuns ulterior;
- lipsă de răspuns;
- remisiune spontană.

10. Tratamentul se începe la copii numai pe baza elementelor clinico-biologice, fără a aştepta rezultatul puncţiei - biopsie renale.

a. Tratament simptomatic

Aportul de proteine trebuie să fie normal; nu este necesară dieta hiperproteică deoarece creşte proteinuria, fără să crească albumina serică.

Hipovolemia clinic manifestă necesită expansiune imediată de volum, cel mai bine cu plasmă izogrup, 20 ml/kg. Pe termen lung, este rar necesară **corectarea hipoalbuminemiei** prin administrarea de albumină intravenos, întrucât efectul este tranzitoriu. Pentru a evita progresia edemelor este necesară **restricţie sodată;** administrarea **diureticelor** se face numai în caz de edeme severe.Tendinţa la tromboze scade prin **mobilizare,** iar în caz de accidente trombotice este necesar tratament cu **heparină. Infecţiile** trebuie tratate prompt şi agresiv cu antibiotice, iar pentru infecţiile pneumococice este necesară profilaxie cu penicilină şi imunizare.

b. Tratamentul cu corticosteroizi

(1) Administrare - se începe cu prednison 60 mg/m^2 suprafaţă corporală (1,5 mg/kg/zi la adulţi), până la maxim 80 mg/zi, timp de 4 săptămâni. Proteinuria dispare în maximum 4 săptămâni în 90% din cazuri.

Dacă proteinuria persistă, se administrează 3 „pulsuri" de metil-prednisolon (1g/1,73 m^2) la 2 zile sau se continuă cu 40 mg/m^2 administrate oral în doze alternante încă 4 săptămâni. Dacă proteinuria persistă şi după acest tratament sau după 8-12 săptămâni cu doza de atac, pacientul este considerat **rezistent la corticoizi** şi se impune obligatoriu **PBR.**

Pacienţii care primesc albumină, în încercarea de a forţa diureza, vor avea nevoie de o perioadă mai lungă de tratament pentru a induce remisiunea şi vor prezenta recăderi mai frecvente; de aceea, albumina ar fi de evitat, mai ales în perioada iniţială.

După prima lună, prednisonul se administrează în regim alternativ, timp de alte 2 luni, 35-40 mg/m^2 (0,9 mg/kg la adult), cu excepţia cazurilor când remisiunea apare în timpul schemei alternative (tratamentul este de obicei continuat încă 6 săptămâni după remisiunea completă a proteinuriei). Un regim alternativ în doze mari, de 2 mg/kg (maximum 125 mg) de la început poate fi la fel de eficient. Reducerea ulterioară a corticoizilor se face cât mai lent (15 mg/m^2) la fiecare 2 săptămâni.

(2) Răspunsul la tratament: 30% remisiune după doza de atac; 10-20% fac recăderi în interval de câteva luni de la oprirea tratamentului, dar vor prezenta doar 3-4 noi episoade steroid-sensibile; 40-50% fac recăderi frecvente, imediat după întreruperea tratamentului sau în momentul reducerii dozelor, constituind forma steroid-dependentă.

(3) Recăderile sunt de obicei steroid-sensibile, impunând reluarea dozei de atac; după 4 zile de absenţă a proteinuriei, se trece la tratament alternativ, cu scăderea treptată până la pragul dozei la care a apărut recăderea sau până la 20 mg/m^2. Ultima doză de prednison va fi menţinută timp de 12-18 luni. Evident, există riscul unor efecte secundare importante ale corticoterapiei. Adulţii care vor prezenta prima recădere în primele 6 luni vor prezenta recăderi ulterioare frecvente şi, de aceea, se va continua administrarea alternativă a prednisonului 0,8-1 mg/kg timp de 6 luni. La pacienţii steroid-dependenţi care au prag înalt pentru menţinerea remisiunii (0,4 mg/kg) se va utiliza schema alternativă de mai sus.

Recăderile pot continua mulţi ani, deşi frecvenţa lor tinde să diminue la 10 ani după episodul iniţial; recăderile pot fi precipitate de o infecţie virală sau de o reacţie alergică. 10% din pacienţi pot deveni steroid-rezistenţi - în special cei cu evoluţie spre scleroză glomerulară. O problemă dificil de rezolvat este reprezentată de complicaţiile corticoterapiei la pacienţii cu recăderi frecvente sau steroid-dependenţi. Pentru aceste cazuri există 2 alternative: tratamentul simptomatic atunci când proteinuria şi hipoalbuminemia nu sunt severe (a nu se uita tratamentul dislipidemiei) sau scheme de tratament alternativ cu asocierea la prednison a ciclofosfamidei sau a clorambucilului.

c. Agenţii alchilanţi

Ciclofosfamida sau clorambucilul determină remisiuni mai prelungite (75% din pacienţi la 1 an şi 40% la 5 ani) sau revenirea la sensibilitatea la steroizi.

(1) Ciclofosfamida

Doza de ciclofosfamidă este 2-3 mg/kg/zi, timp de 8-12 săptămâni. Răspunsul la ciclofosfamidă este superior în cazul curei de 12 săptămâni şi la pacienţii cu recăderi frecvente faţă de cei steroid-dependenţi; doza totală este de 200-300 mg/kg.

(2) Clorambucilul se administrează în doze de 0,2-0,3 mg/kg, 2 luni.

Ambele produc efecte adverse importante: depresia măduvei osoase cu leucopenie, alopecie, sensibilitate crescută la inhibitorii de colinesterază, hiponatremie, efecte toxice pulmonare, cistită hemoragică, fibroza vezicii urinare, convulsii, risc crescut de infecţii virale, toxicitate gonadală, oncogeneză.

(3) Azathioprina ar putea constitui o alternativă a tratamentului cu ciclofosfamidă, administrându-se continuu timp de 12-24 luni.

d. Levamisolul, iniţial cunoscut doar ca medicament antihelmintic, are şi efect imunostimulant, acţionând în special pe celulele T; mecanismul de acţiune în GNLM este necunoscut. Se administrează la copiii cu GNLM steroid-dependenţi, în doze de 2,5 mg/kg, în schemă alternantă pentru minim 12 zile. **Efecte secundare:** neutropenie, trombocitopenie, rash cutanat, recădere la întreruperea tratamentului.

e. Ciclosporina A se administrează la pacienţii steroid-sensibili, cu recăderi după ciclofosfamidă şi care necesită doze foarte mari de steroizi; acţionează prin inhibarea IL-2 şi a altor limfokine secretate de celulele T activate. Se administrează în doze de 4-6 mg/kg/zi sau 150 mg/m^2 în 2 prize), în asociere cu prednison 0,5 mg/kg alternativ şi cu posibilitatea ajustării dozei, astfel încât nivelul sanguin să fie de 100-200 ng/ml. Inducerea remisiunii se observă la 86% din cazurile steroid-sensibile, dar la numai 50-65% din cele steroid-rezistente, permiţând oprirea prednisonului; remisiunea este rareori stabilă (maximum 20-30% din cazuri). Doza nefrotoxică este de 5,5 mg/kg/zi.

f. Alte tratamente

- BCG - ca imunostimulator;
- IEC reduc proteinuria cu aproximativ 40%;
- pefloxacinul 400 mg x 2/zi ar reduce recăderile, ar menţine remisiunea şi ar avea un efect favorabil la pacienţii steroid-dependenţi sau cu recăderi frecvente;
- desensibilizarea, dieta cu soia (reduce hiperlipidemia), dieta hipoalergenică.

11. Prognostic

La 25 ani, supravieţuirea pacienţilor steroid-sensibili este de 95%. Apariţia IRC este rară. Mortalitatea este legată de afectarea cardiovasculară sau de infecţii.

12. Sindromul nefrotic (SN)

a. Definiţie

SN este definit în principal prin prezenţa unei proteinurii mari (> 3,5 g/1,73 m^2/zi), frecvent asociată cu hipoalbuminemie (sub 30 g/l), hiperlipemie, lipidurie şi edeme. Trebuie subliniat că o singură măsurare a nivelului proteinuriei nu este suficientă pentru a separa proteinuria de rang nefrotic de cea de rang nonnefrotic. Bolile care afectează în principal vascularizaţia extraglomerulară şi/sau regiunile interstiţiale nu produc niciodată proteinurie de rang nefrotic.

Toate bolile glomerulare, primare şi secundare, pot să genereze sindroame nefrotice. Prin **sindroame nefrotice primitive** se înţelege grupul de sindroame nefrotice generate de o boală a rinichilor, precum şi cele care nu au etiologie demonstrabilă. **Sindroamele nefrotice secundare** sunt consecinţa unor boli generale.

b. Nosologie - SN este considerat **„pur"** când proteinuria este selectivă şi lipsesc hematuria microscopică, HTA şi insuficienţa renală. Prezenţa unuia din aceste criterii caracterizează sindromul nefrotic **„impur"**. Distincţia dintre cele 2 tipuri de sindrom nefrotic este importantă deoarece:

- **SN pure** sunt, în general, consecinţa unei creşteri **„funcţionale"** a permeabilităţii MBG (pierderea încărcăturii negative), fără leziuni decelabile la microscopul optic (**„sindroamele nefrotice cu glomeruli optic normali"**);
- **SN impure** sunt sindroame **lezionale**.

c. Cauzele SN:

(1) Boli infecţioase

Bacteriene
- GN poststreptococice;
- endocardita infecţioasă;
- „nefrita de shunt";
- sifilis, lepra, TBC.

Virale
- hepatita B sau C;
- citomegalovirus;
- v. Epstein - Barr;
- HIV.

Protozoare
- malaria quarta, toxoplasmoza.

Helminţi
- schistosomiaza, filarioza.

(2) Neoplazii
- carcinom de colon, plămân, stomac, rinichi, tiroidă, ovar, cervix, prostată, pancreas;
- tumora Wilms;
- melanom malign;
- mezoteliom;
- boala Hodgkin;
- limfoame non - Hodgkin;
- mielom multiplu (amiloidoza).

(3) Boli de sistem
- LES;
- boala mixtă a ţesutului conjunctiv;
- artrita reumatoidă;
- purpura Henoch-Schönlein;
- granulomatoza Wegener;
- sindrom Sjögren;
- dermatomiozita;
- amiloidoza primară sau secundară;
- sarcoidoza.

(4) Afecţiuni metabolice
- diabet zaharat;
- mixedem.

(5) Boli heredofamiliale
- sindrom Alport;
- boala Fabry;
- sindrom nail-patella;

- anemia falciformă;
- SN congenital (tipul Finnish, finlandez);
- deficienţa de alfa-1-antitripsină;
- sindromul Jeune;
- cistinoza.

(6) Medicamente, toxine, alergeni

- mercur organic sau anorganic;
- aur organic;
- penicilamina;
- heroina;
- probenecid;
- captopril;
- polen;
- anatoxine;
- vaccinuri;
- litium;
- AINS;
- tolbutamida;
- fenindiona;
- argint;
- înţepături de insecte.

(7) Diverse

- toxemia de sarcină;
- rejetul de grefă renală;
- nefroscleroza malignă (esenţială);
- reflux vezicoureteral;
- stenoza de arteră renală;
- colita ulceroasă;
- lipodistrofia parţială cu GN membranoproliferativă tip II.

(8) Boli glomerulare primitive

- GN cu leziuni minime;
- GN proliferativă mezangială cu depozite de IgA (boala Berger), depozite de IgM;
- glomeruloscleroza focală şi segmentară;
- glomerulopatia membranoasă;
- GN membranoproliferativă:
  - tip I (depozite subendoteliale);
  - tip II (boala depozitelor dense);
  - alte tipuri.
- glomerulonefrita crescentică;
- glomerulonefrita imunotactoidă.

d. Fiziopatologia sindromului nefrotic

Trebuie subliniat că SN poate avea iniţial trăsături de GNA şi poate progresa către GNC.

Când este persistentă, proteinuria de rang nefrotic duce la o serie de modificări biochimice şi circulatorii, consecinţe ale pierderii de proteine din plasmă în urină. Hipoalbuminemia participă la dezvoltarea edemelor; hiperlipemia creşte riscul bolilor cardiovasculare; pierderea de factori anticoagulanţi sau de factor antitrombotic predispune la tromboze.

Există 2 **bariere funcţionale** la trecerea transglomerulară a proteinelor plasmatice:

- o barieră **diametru - selectivă,** care previne pierderea de molecule proteice mari (GM > 150.000) ca IgM, alfa-2-macroglobuline, fibrinogen şi lipoproteine cu densitate mare;
- o barieră **încarcătură - selectivă,** care previne pierderea de proteine cu GM mică, încărcate negativ la pH-ul fiziologic (albumina).

Afectarea celor 2 bariere este implicată în patogenia SN.

Deşi cantitatea totală de proteine pierdute prin urină stă la baza definirii proteinuriei de rang nefrotic, trebuie subliniat că o reducere marcată a concentraţiei albuminei plasmatice şi/sau a RFG poate limita cantitatea de proteine pierdute în urină; de aceea, exprimarea defectului de permeabilitate în stările nefrotice sub forma unei valori de clearance relativ la un martor (inulina sau creatinina) poate exprima cu mai multă acurateţe defectul de permselectivitate.

e. Principii generale de tratament şi complicaţiile sindromului nefrotic

Tratamentul presupune diferenţierea sindroamelor nefrotice secundare de cele primitive; odată această delimitare făcută, este obligatorie încadrarea corectă a leziunii renale, care este posibilă numai prin biopsie renală examinată în microscopie optică, imunofluorescenţă şi microscopie electronică. Aceste tehnici sunt complementare, fiecare aducând alte informaţii.

În absenţa celor de mai sus, numai pe baza datelor clinice, umorale şi paraclinice standard, tratamentul sindromului nefrotic devine empiric.

Substratul anatomic în sindroamele nefrotice primitive ale adultului, în ordinea frecvenţei, este următorul: nefropatia membranoasă, glomerulopatia cu modificări glomerulare minime, scleroza glomerulară focală şi segmentară, glomerulonefrita proliferativă mezangială, glomerulonefrita membranoproliferativă, alte glomerulopatii.

(1) Edemele

Destul de rar este posibilă tratarea cauzei SN, ceea ce ar reduce proteinuria şi ar diminua edemele. Măsura cea mai obişnuită este **reducerea aportului sodat** asociată unui diuretic. Se indică aportul a 2 g Na, adică aproximativ 5 g sare (ceea ce înseamnă, practic, a nu se săra mâncarea şi a se evita alimentele conservate). Curent, se administrează un **diuretic de ansă** (furosemid cp a 40 mg, 2-3 cp/zi; acid etacrinic/Edecrin cp a 50 mg, 2cp/zi). Riscul diureticelor de ansă ar fi depleţia volemică exagerată, urmată de azotemie prerenală, hipotensiune arterială şi manifestări trombotice. Acest risc ar fi evitat de către **diureticele sulfamidice** utilizabile atât timp cât funcţia renală este normală (hidroclorotiazida/Nefrix, Esidrex cp a 25 mg, 2-3cp/zi în primele zile de tratament). **Hipokaliemia** după diuretice active beneficiază de aport de potasiu sau de utilizarea diureticelor ce economisesc potasiu (spironolactonă/Aldactonă cp a 25, 50 şi 75 mg în doze de 50-150 mg/zi; amilorid/Modamid, Midamor cp de 5 mg, 2-3 cp/zi).

Repausul la pat cu membrele pelvine în poziţie ridicată facilitează mobilizarea lichidului interstiţial şi potenţează acţiunea diureticelor.

Monitorizarea diurezei, cântărirea zilnică, efectuarea zilnică a ionogramei serice şi urinare în primele zile de tratament sunt obligatorii, ca şi măsurarea, o dată la trei zile, a creatininemiei şi ureei sanguine.

(2) Hipoalbuminemia rezultă din pierderile urinare şi din creşterea catabolismului albuminelor la aceşti bolnavi.

Dieta hiperproteică (0,8-1 g/kg/zi) sporeşte pierderile urinare, în timp ce **dieta hipoproteică** reduce pierderile urinare de albumină. Administrarea zilnică de albumină umană 20% i.v. are beneficiu de scurtă durată şi costuri prohibitive. Este indicată în hiposeriemiile severe (sub 2,5 g) cu risc major de complicaţii embolice.

Proteinuria masivă şi prelungită poate determina o balanţă azotată negativă şi malnutriţie proteincalorică. Excreţia de proteine depinde în mod direct de aportul proteic. Sinteza hepatică va fi crescută printr-o dietă bogată în proteine şi în prezenţa unui aport caloric corespunzător, dar acest fenomen este însoţit şi de o creştere a excreţiei renale şi a catabolismului albuminei. Astfel, nivelul plasmatic al albuminei nu se va modifica decât concomitent cu administrarea de IEC sau AINS.

În prezenţa unei RFG normale este necesară o dietă cu 1g de proteine/kg/zi + pierderile urinare şi un aport de calorii > 35 kcal/kg/zi; când se vor utiliza diete hiperproteice, este obligatorie adăugarea de IEC, care vor reduce pierderile urinare. În IRC: 0,65 g/kg/zi + pierderile urinare + suplimentare de aminoacizi, vitamine, cupru, Zn, Fe.

(3) Hipercoagulabilitatea din sindroamele nefrotice are doar două explicaţii argumentate: deficitul de antitrombină III şi creşterea adezivităţii şi agregabilitaţii trombocitare.

Cele mai frecvente complicaţii secundare hipercoagulabilităţii sunt **tromboflebitele membrelor pelvine**, iar cele severe sunt **embolia pulmonară şi tromboza venelor renale.** Sunt cel mai des întâlnite în situaţii de diureză excesivă şi de hiposerinemie severă.

Tromboza de venă renală se instalează **acut** (cu durere intensă în flanc şi lombă şi cu hematurie macroscopică) sau **insidios** (cu sindrom nefrotic refractar, proteinurie importantă şi deteriorarea funcţiei renale). Heparinoterapia de 7-10 zile, urmată de tratament anticoagulant oral pe toată durata persistenţei sindromului nefrotic, este soluţia obişnuită.

Este dovedită reluarea stării de hipercoagulabilitate la sevrajul medicaţiei anticoagulante. Stările acute severe beneficiază de tratament trombolitic cu streptokinază sau urokinază.

Tratamentul profilactic cu anticoagulante este rezervat numai cazurilor cu sindrom nefrotic şi risc înalt de tromboză (imobilizare prelungită, hiposerinemie severă, antecedente trombotice). În afara acestor cazuri, folosirea dipiridamolului (200-300 mg/zi) şi a aspirinei (150-200 mg/zi) este recomandată (pentru efectul placebo!). Prevenirea accidentelor trombotice presupune şi evitarea diurezelor excesive, corectarea hiposerinemiilor, interzicerea urografiilor şi angiografiilor.

(4) Hiperlipidemia din sindroamele nefrotice contribuie la instalarea complicaţiilor aterosclerotice, în special a celor coronariene.

Modificările profilului lipoproteinelor plasmatice din SN se însoţesc de risc crescut de aterogeneză la nefrotici; în plus, plăci de aterom se pot dezvolta şi în microvascularizaţia renală, în special în mezangiu, producând leziuni ale glomerulului şi, astfel, creând un cerc vicios ce culminează cu insuficienţa renală; oxidarea lipidelor circulante, modificată în SN, duce la formarea de celule spumoase în glomerul, analoge celor din ateroscleroza precoce (medicamentele antioxidante pot avea rol protector).

Tratamentul hiperlipidemiei din SN cuprinde:

- dieta saracă în lipide şi colesterol, bogată în fibre solubile (orez), suplimentarea cu acizi graşi omega 3, evitarea alcoolului;
- clofibratul şi gemfibrozilul sunt utile deoarece reduc cu preponderenţă trigliceridele faţă de colesterol dar, datorită hipoalbuminemiei, fracţiunea liberă a medicamentului va fi crescută, cu risc de mionecroză şi toxicitate hepatică; de aceea, doza va fi redusă la 2/3;
- inhibitorii de hidroximetilglutaril-CoA-reductază reduc colesterolul total şi LDL-colesterolul cu 30%, modificând raportul LDL/HDL;
- probucolul reduce colesterolul oxidat, dar are efect redus pe trigliceride; în unele modele experimentale are şi efect antiproteinuric.

(5) Risc crescut de infecţii

În SN există o susceptibilitate particulară la infecţii cu bacterii încapsulate (pneumococ), explicată prin pierderea urinară de IgG şi deficienţa factorului B (cu opsonizare deficientă a bacteriilor încapsulate). Alte anomalii imunologice care explică riscul crescut de infecţii sunt: modificarea raportului CD4/CD8 şi sinteza de către limfocite a unor factori ce alterează permeabilitatea vasculară. Pacienţii cu sindrom nefrotic nu prezintă risc crescut de infecţii oportuniste decât dacă primesc terapie prelungită cu glucocorticoizi, agenţi citotoxici sau ciclosporină.

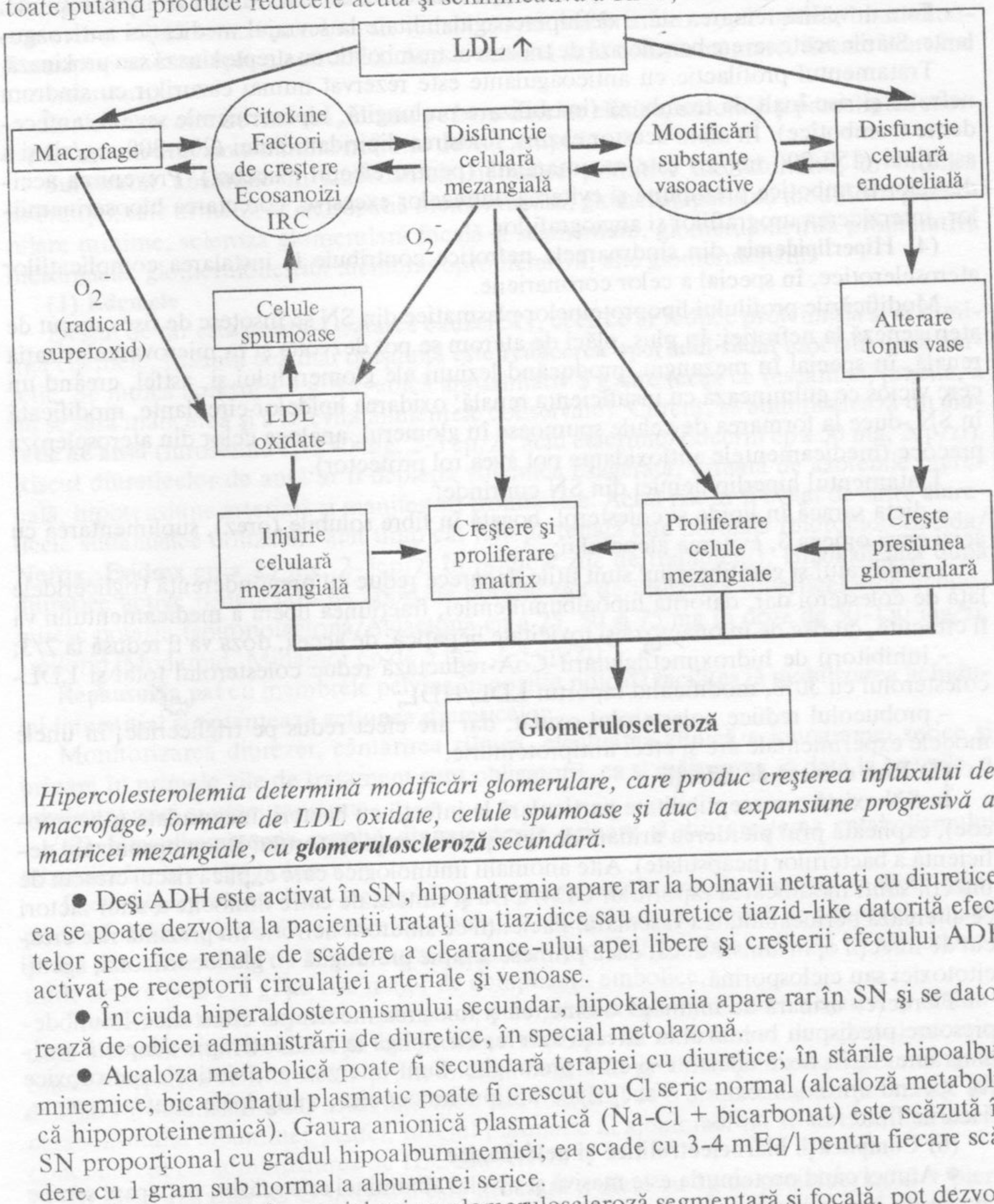
Pierderea urinară de imunoglobuline, ca şi folosirea medicaţiei citostatice-imunodepresoare predispun bolnavul la infecţii severe; ele obligă la antibioterapie adaptată antibiogramelor, în doze eficiente şi cure prelungite. Sunt interzise antibioticele nefrotoxice (în special aminoglicozide). Vaccinările antipneumococice, antigripale sunt acceptate, riscurile fiind relativ reduse.

(6) Complicaţii hidroelectrolitice şi acidobazice

● Atunci când proteinuria este masivă şi nivelul albuminei este scăzut, pot apare semne clinice de hipovolemie (hipotensiune ortostatică, insuficienţă renală acută). Atunci când proteinuria este mică, prezenţa simptomelor ortostatice trebuie să suspecteze alte tulburări, cum ar fi neuropatie autonomă secundară unei amiloidoze, DZ sau pierderi acute de sânge.

● IRA poate apărea în sindromul nefrotic şi prin alte mecanisme decât hipovolemia:
- edem interstiţial renal;
- obstrucţie tubulară secundară agregării intratubulare de proteine;
- extinderea proliferărilor epiteliale cu obliterarea spaţiului de filtrare şi scăderea marcată a suprafeţei de filtrare. În asemenea cazuri, IRA răspunde la diuretice de ansă i.v. (furosemid) sau, în caz de leziuni minime, la metilprednisolon i.v..

● Pacienţii cu SN au risc crescut de a dezvolta nefrită interstiţială acută prin hipersensibilitate la medicamente (AINS), tromboză de venă renală, glomerulonefrită crescentică, toate putând produce reducere acută şi semnificativă a RFG, deci IRA.



Hipercolesterolemia determină modificări glomerulare, care produc creşterea influxului de macrofage, formare de LDL oxidate, celule spumoase şi duc la expansiune progresivă a matricei mezangiale, cu ***glomeruloscleroză*** *secundară.*

● Deşi ADH este activat în SN, hiponatremia apare rar la bolnavii netrataţi cu diuretice; ea se poate dezvolta la pacienţii trataţi cu tiazidice sau diuretice tiazid-like datorită efectelor specifice renale de scădere a clearance-ului apei libere şi creşterii efectului ADH activat pe receptorii circulaţiei arteriale şi venoase.

● În ciuda hiperaldosteronismului secundar, hipokalemia apare rar în SN şi se datorează de obicei administrării de diuretice, în special metolazonă.

● Alcaloza metabolică poate fi secundară terapiei cu diuretice; în stările hipoalbuminemice, bicarbonatul plasmatic poate fi crescut cu Cl seric normal (alcaloză metabolică hipoproteinemică). Gaura anionică plasmatică (Na-Cl + bicarbonat) este scăzută în SN proporţional cu gradul hipoalbuminemiei; ea scade cu 3-4 mEq/l pentru fiecare scădere cu 1 gram sub normal a albuminei serice.

● Unii pacienţi, în special cei cu glomeruloscleroză segmentară şi focală, pot dezvolta sindrom Fanconi, cu fosfaturie, glicozurie, hiperuricemie, hipofosfatemie şi acidoză renală tubulară proximală; aceşti pacienţi au de obicei proteinurie masivă.

● În GN membranoproliferative, GNDAPS, nefrita lupica sau în trombozele de venă renală poate apărea o formă uşoară de acidoză metabolică hiperkaliemică, hipercloremică (ATR tip IV).

Concluzii

SN nu constituie decât traducerea clinică a oricărei forme de glomerulonefrită care evoluează cu o proteinurie > 3,5 g/1,73 m^2/zi.

- impuritatea unui SN (care este acelaşi lucru cu o GNC care evoluează cu HTA, hematurie, IRC) sugerează corticorezistenţă.

- prezentarea SN ca o entitate aparte în cadrul glomerulopatiilor nu are un suport ştiinţific deoarece, pe lângă varietatea mare a tipurilor de leziuni glomerulare care pot evolua clinic ca SN, unele glomerulopatii debutează cu SN, altele evoluează cronic cu SN sau adaugă SN după mai mulţi ani de evoluţie.

13. Sindromul nefrotic congenital (CNS)

Copiii care dezvoltă sindrom nefrotic înaintea vârstei de trei luni se consideră că au sindrom nefrotic congenital (CNS). Copiii cu CNS au proteinurie de la naştere. Alte cauze care pot sta la originea unui sindrom nefrotic înaintea vârstei de trei luni sunt:

● **Sindrom nefrotic primitiv**

Boli heredofamiliale:

- Sindromul nefrotic congenital tip finlandez;
- Scleroza mezangială difuză;
- Sindromul Nail-patella;
- Glomeruloscleroza focală şi segmentară.

Boli glomerulare:

- Sindromul nefrotic cu leziuni minime;
- Glomerulonefrita membranoasă idiopatică.

● **Sindroame nefrotice secundare**

Boli infecţioase:

- Sifilis congenital;
- Toxoplasmoză congenitală;
- Infecţia congenitală cu citomegalovirus.

Ingestie accidentală de toxine:

- Mercur.

Altele:

- Lupus eritematos sistemic infantil;
- Sindrom hemolitic uremic;
- Sindrom Drash.

a. Semne clinice

Deşi sarcina decurge normal, aproape toţi copiii cu CNS sunt prematuri şi mici pentru vârsta gestaţională. Placenta este mult mai mare decât normal. Copiii au numeroase afecţiuni, printre care asfixie fetală sau detresă respiratorie acută. Aproximativ o jumătate dintre copii devin edematoşi în prima săptămână de viaţă. Ascita cu distensie abdominală apare frecvent la aproximativ două săptămâni. Proteinuria nu răspunde la administrarea de glucocorticoizi şi la terapia cu imunosupresoare, iar evoluţia este marcată de întârziere în creştere şi infecţii bacteriene recurente. Decesul este în jurul vârstei de patru ani în absenţa transplantului renal.

b. Investigaţii de laborator şi diagnostic pozitiv

Investigaţiile de laborator evidenţiază proteinurie, hipoproteinemie şi hiperlipidemie. Complementul seric şi creatinina serică sunt normale. Proteinuria este selectivă iniţial, selectivitatea descrescând cu afectarea filtrării glomerulare. Diagnosticul prenatal al CNS se bazează pe dozarea alfa-fetoproteinei în lichidul amniotic, certitudinea fiind oferită după naştere de examenul histopatologic. Nou născuţii cu CNS au valori scăzute ale globulinei transportoare de hormoni tiroidieni, prin pierdere urinară, astfel încât fenotipul copiilor cu CNS poate fi similar cu cel de hipotiroidism.

Diagnosticul de certitudine în CNS se bazează pe investigaţii anatomopatologice prin imunofluorescenţă, microscopie electronică şi pe analizele de laborator.

c. Examen histopatologic

În glomerulii feţilor afectaţi apare un proces de fuziune a podocitelor. Cea mai importantă modificare la nivelul rinichilor copiilor bolnavi o reprezintă dilataţia chistică a tubilor proximali renali.

Precoce se constată leziuni minore în microscopia optică, cum ar fi proliferarea celulară mezangială. Depozitele glomerulare de imunoglobuline şi complement nu apar în acest stadiu. ME nu evidenţiază depozite electronodense.

Examene secvenţiale au evidenţiat leziuni glomerulare progresive până la obliterarea anselor capilare şi hialinizare glomerulară cu modificări tubulare şi interstiţiale. În stadiile tardive ale CNS apar depozite imune în mezangiu.

Modificările descrise apar în CNS tip finlandez. În alte forme de CNS poate apărea **scleroză mezangială** care este asociată cu sindromul nefrotic după vârsta de trei luni. În acest caz se observă obliterarea capilarelor prin depozite intracapilare fibrilare fără proliferare celulară. **Clinic** se observă că în acest caz nu apar modificări de placentă sau de greutate la naştere. Evoluţia către IRC este mai rapidă decât în cazul CNS. Boala este transmisă autosomal recesiv.

Glomerulonefrita membranoasă apare în unele forme de sindrom nefrotic secundar, ca cel din sifilisul congenital. În acest caz au fost depistate depozite de IgG şi antigen de-a lungul capilarului glomerular, iar la ME depozite electronodense glomerular subendotelial.

Glomerulioscleroza focală se întâlneşte în sindromul nefrotic care evoluează mai mulţi ani ca un SN impur şi care, treptat, produce scleroză renală.

d. Patogenia CNS tip finlandez

Studiile genetice au evidenţiat o transmitere **autosomal recesivă**. Prognosticul bun al copiilor cu transplant renal fără repetarea proteinuriei certifică existenţa unui defect primar renal. Proteinuria este consecinţa unui defect congenital la nivelul metabolismului glomerular, dar studiile efectuate nu au putut decela natura defectului.

e. Tratament

Terapia specifică necesită un diagnostic precis fiind eficientă când sindromul nefrotic este secundar unei cauze tratabile. Cazurile de CNS nu au răspuns la tratamentul cu corticoizi sau imunosupresoare; dimpotrivă, aceşti agenţi favorizând infecţiile, ei sunt contraindicaţi. Trebuie administrată o terapie profilactică energică antiinfecţioasă, combătute edemele şi ascita nu atât prin restricţie de lichide, cât prin utilizare de diuretice, cu control strict hidroelectrolitic. Se poate asocia administrare i.v. de albumină desodată în cazurile cu hipoproteinemie severă.

Transplantul renal rămâne singura terapie pentru CNS. Copiii transplantaţi ajung în a doua decadă de viaţă cu funcţie renală normală.

D. GLOMERULONEFRITA MEZANGIALĂ (MEZANGIOPROLIFERATIVĂ - GNMP)

1. Definiţie - glomerulopatie cronică datorată proliferării şi hipertrofiei mezangiale, fără leziuni ale MBG. Reprezintă un grup heterogen de boli în care natura precisă a proliferării celulare este neclară, implicând adesea o proliferare a celulelor mezangiale şi a celulelor epiteliale, cu infiltrare mononucleară. Depozitele proteice din mezangiu sunt variate: IgA şi C3 (nefropatia cu IgA sau boala Berger) sau IgM şi C3.

2. Frecvenţa - 5% din glomerulopatii.

3. Forme - GN mezangială poate fi **primară** sau **secundară** (în GN postinfecţioase în faza de remisiune, LES, purpura Henoch-Schönlein, artrita reumatoidă, sindrom Alport, sindrom Goodpasture).

4. Patogenie

Patogenia bolii implică intervenţia certă a 2 factori:

a. un factor genetic, încă incomplet definit (dar cert asociat cu HLA), care produce o anomalie de răspuns imunitar (predominant IgA) cu o dereglare a limfocitelor T antrenând o autoimunitate;

b. un factor câştigat ce corespunde mai adesea unui antigen (de obicei infecţios), introdus pe cale aeriană sau digestivă care produce un **răspuns IgA specific;** se formează complexe circulante Ag-IgA care se depun în rinichi, determinând apariţia glomerulonefritei. **Excesul de IgA anionică** predispune la depunerea mezangială a complexelor imune. Producţia locală de citokine este importantă; **interleukina 6** este considerată **marker** al GN mezangioproliferative. Boala se autoîntreţine printr-un fenomem autoimun (de exemplu activare policlonală B, predominant IgA).

5. Caracteristici clinice şi de laborator

● În 1/3 din cazuri debutul este **acut** (hematurie macroscopică intrainfecţioasă), ca un SN impur; în restul cazurilor, debutul este **insidios,** descoperirea fiind întâmplătoare: hematurie macro sau microscopică recurentă + proteinurie neselectivă (2/3 din cazuri), asociată uneori (30% cazuri) cu HTA, dar fără edeme.

● **IgA serică** este crescută la majoritatea bolnavilor; alte imunoglobuline şi complementul seric sunt normale.

● **PBR** este indispensabilă pentru diagnostic.

(1) Optic: proliferare şi hipercelularitate mezangială difuze. Leziunile de tip scleros - fibros apar mai târziu. Nu s-au evidenţiat crescenturi.

(2) Electronic: depozite fin granulare omogene în mezangiu. Podocitele sunt balonizate, uneori rupte, cu denudarea MB.

(3) Imunofluorescenţa relevă depozite IgA difuze şi abundente în mezangiu; acest caracter difuz, generalizat contrastează cu leziunile histologice (hipercelularitate moderată în mezangiu) care, în **microscopia optică,** sunt cel mai frecvent segmentare şi focale; ele se pot asocia la unele cazuri cu leziuni mai grave extracapilare, glomerulare, tubulare şi interstiţiale. Aspectul este de nefropatie cu **depozite mezangiale predominant de Ig M** şi C3.

6. Evoluţie. Tratament

Evoluţia GN mezangiale depinde de supraadăugarea leziunilor de scleroză focală şi segmentară; IRC se instalează după câţiva ani de evoluţie.

Nu există o terapie eficace în acest tip de GN. Dintre resursele terapeutice amintim: amigdalectomia şi eradicarea focarelor de infecţie; AINS pentru activitatea lor antiproteinurică; corticoterapia în doze mari la pacienţi cu risc crescut de IRC („impuritatea" SN indică corticorezistenţa). Dacă nu se obţine răspuns, la tratamentele ulterioare se pot utiliza: agenţi citotoxici sau indometacin pe termen lung cu oarecare succes; fenitoina, care scade cantitatea de IgA circulantă; tratamentul antihipertensiv şi tratamentul conservator al IRC.

NEFROPATIA CU IgA, considerată o entitate clinică aparte, este o GN primitivă cu depozite granulare de **IgA** şi **C3** predominant mezangiale.

Aceleaşi modificări apar şi în alte boli, considerate ca **nefropatii IgA secundare:**

1. boli sistemice
- purpura Henoch-Schönlein;
- boala celiacă;
- dermatita herpetica;
- boala Crohn;
- psoriazis şi artropatia psoriazică;
- spondilita anchilopoetică;
- sindrom Reiter;
- colita ulceroasă;
- sindrom SICCA.

2. neoplazii
- carcinoame de colon, rect, plămân;
- gamapatia monoclonală IgA;
- micozis fungoid;
- sindrom Sezary.

3. infecţii
- *lepra;*
- toxoplasmoza;
- SIDA.

4. altele
- hepatopatii cronice;
- şunt porto-sistemic;
- hemosideroza pulmonară;
- boala Buerger.

a. Histologie

(1) Imunofluorescenţa: depozite numai de IgA sau predominant de IgA la nivelul tuturor glomerulilor; depozitele sunt granulare; majoritatea depozitelor conţin Ig tip A1, rareori din subclasa A2; depozitele de IgA provin din IgA circulante, nu sunt sintetizate de mucoasă; în 2/3 din cazuri, depozitele de IgA se însoţesc de depozitarea a încă a unei clase de IgG - 90% din cazuri (boala mai este numită nefropatia IgA-IgG) sau IgM - 30%; uneori ambele.

În depozite, pe lângă IgA, mai apar: C3, properdina, complexul de atac membranar (C5b-9), ceea ce sugerează **activarea locală pe cale alternă a complementului seric.** C1q şi C4 apar rar, corelate cu prezenţa IgG, demonstrând că, în mică măsură, are loc şi activarea pe cale clasică a complementului. În Orient antigenemia HBs este comun asociată cu nefropatia IgA.

La unii pacienţi cu nefropatie IgA fără manifestări vasculitice s-au evidenţiat depozite de IgA în capilarele pielii; acest lucru are importanţă deoarece semnifică prezenţa aceloraşi leziuni la nivelul mezangiului - PBR fiind necesară doar pentru a preciza leziunile supraadăugate care vor accelera, eventual, evoluţia bolii. Leziuni cutanate identice pot fi întâlnite în purpura Henoch-Schönlein şi în LES.

(2) Optic - varietate de leziuni, de la glomeruli optic normali până la GN crescentică; **expansiunea mezangiului** hipercelular ca primă leziune. Frecvent sunt prezente leziuni supraadăugate.

Când > 50% din glomeruli au depozite cu crescenturi, boala evoluează ca o GNRP. Din punct de vedere al răspunsului la tratament sunt de preferat crescenturile faţă de scleroza renală. Eventuala instalare a oligoanuriei nu este produsă prin lezarea glomerulului, ci prin swelling-ul tubular şi leziunile interstiţiului (amploarea modificărilor tubulointerstiţiale este direct proporţională cu a modificărilor glomerulare). Leziunile de hialinizare arteriolară indică progresia afecţiunii, dar optic sunt greu de diferenţiat de GSFS.

(3) Electronic: depozite electronodense omogene granulare fine lărgesc mezangiul tuturor lobulilor, fiind localizate subendotelial, în apropiere de mezangiu. Podocitele nu sunt lezate şi nu există interpoziţie a mezangiului. Treptat apar leziuni de toate tipurile şi afecţiunea evoluează ca o GN cronică spre IRC.

La 1/3 din bolnavi apar şi **modificări ale MBG:** subţiere, laminare; modificările sunt **focale,** ceea ce diferenţiază modificările MBG din nefropatia IgA de cele din sindromul Alport şi din sindromul de MB subţire.

b. Clinica

Elementul clinic major este **macrohematuria recurentă.** 80% din cazuri apar între 18-35 ani; boala nu este întâlnită la rasa neagră. Raportul B/F = 2 - 3/1. Se poate recunoaşte uneori o aglomerare familială, iar în unele familii unii au nefropatie IgA, alţii purpură H-S.

Caracteristic este **debutul acut,** prin dureri lombare, febră, stare de rău general, uneori disurie etichetată ca cistită hemoragică, cu un episod de hematurie macroscopică **concomitent** cu o infecţie de tract respirator superior (mai rar de tract digestiv sau urinar) **sau la 1-2 zile** (hematuria sinfaringitică).

În **sumarul de urină** se evidenţiază **eritrocite deformate** (atestând originea glomerulară) şi rar **cilindri eritrocitari.** Uneori hematuria este asimptomatică; rar apar HTA sau edeme; hematuria macroscopică poate dura câteva ore-zile, apoi dispare şi reapare la luni-ani concomitent cu o infecţie sau exerciţiu fizic intens. Debutul brutal pune probleme de **diagnostic diferenţial** cu GNDAPS.

A doua caracteristică este faptul ca hematuria macroscopică se însoţeşte de grade diferite de **proteinurie,** de obicei sub 1 g/24 ore. Rar nefropatia IgA se manifestă sub forma unui sindrom nefrotic.

Debutul cu HTA şi IRC apare rar, mai frecvent la adulţi.

Diferenţierea dintre boala Berger şi purpură Henoch se face pe baza tabloului clinic, pentru că purpura Henoch poate da leziuni morfologice asemănătoare. (Henoch ar fi forma sistemică de Berger !), dar Henoch are artralgii, dureri abdominale, purpură, iar între episoadele de hematurie macroscopică persistă hematuria microscopică.

c. Laborator

(1) Nivelul seric al IgA este crescut la >50% din bolnavi - creşte mai ales IgA polimerică (20-21S);

(2) în circulaţie se evidenţiază CIC ce conţin IgA; aceste complexe mai pot conţine C3, IgG sau ambele.

(3) Complementul seric este crescut şi activat în circulaţie, de aceea unele fragmente proteice ale complementului sunt crescute în ser.

(4) La 30% din pacienţi apar în circulaţie **factori reumatoizi tip IgA.**

d. Evoluţie

5% vindecare; 25% IRC după 20 ani (unii fac IRC rapid); în 1/3 din cazuri se observă remisiune clinică fără dispariţia IgA la biopsiile renale; circa 10% din bolnavi dezvoltă sindrom nefrotic. Riscul de **recidivă pe grefa renală** este de 50% la 2 ani după transplant.

Elemente de prognostic nefavorabil:

- prezenţa IRC la momentul biopsiei;
- proteinurie > 2 g/zi;
- HTA;
- diagnostic în absenţa istoricului de hematurie macroscopică;
- vârsta avansată, sexul masculin.

Evoluţia clinică nu se corelează cu nivelul IgA serice.

e. Patogenia nefropatiei IgA este incomplet cunoscută.

Prezenţa depozitelor granulare de IgA şi C3 în mezangiu şi capilarele dermului, ca şi similaritatea cu purpura Henoch, sugerează un mecanism prin CIC cu activare pe cale alternă a complementului. Depozitele de IgA cu lanţuri J arată că este implicat polimerul IgA 1, capabil să activeze C pe cale alternă. Producţia de IgA este stimulată de diferite antigene; în boala Berger există un clearance scăzut al IgA şi al CIC ce conţin IgA, defect probabil determinat genetic.

Anticorpii IgA sau IgG reacţionează cu mezangiul unor pacienţi cu nefropatie IgA, cu celulele faringiene sau cu un antigen citoplasmatic din celulele mezangiale, studii ce indică posibilitatea unei reacţii autoimune la un antigen mezangial normal sau „plantat". S-au produs modele experimentale de NG cu IgA prin imunizare orală, injecţii cu dextran, injurii hepatice.

f. Tratament

(1) Boala acută, caracterizată histologic prin **GN crescentică,** apare la o mică parte din bolnavi şi se tratează cu **glucocorticoizi, agenţi citotoxici, anticoagulante** singure sau în combinaţie, în doze similare cu cele administrate la cei cu vasculită; **plasmafereza** poate fi folosită pentru îndepărtarea complexelor ce conţin IgA, deşi acestea nu par a fi implicate în etiopatogenie. Chiar sub terapie instituită precoce evoluţia este rapidă spre IRC.

La pacienţii cu hematurie macroscopică şi necroză tubulară cu cilindrii hematici, **fără crescenturi,** terapia este suportivă, de control a TA şi dializă la nevoie, pentru scurt timp; recuperarea este regulă.

Bolnavii care fac **sindrom nefrotic** au la biopsie modificări proliferative celulare mezangiale; proteinuria este selectivă; tratamentul se face ca în GNLM.

(2) Boala cronică

- **HTA** semnifică de obicei instalarea IRC şi este necesară controlarea ei, de obicei cu **IEC,** care scad hipertensiunea capilară intraglomerulară sau cu **blocante de calciu** care scad efectul toxic al citokinelor în mezangiul glomerular + regim hiposodat.
- Deoarece hematuria coincide cu o infecţie de tract respirator superior care ar putea

stimula producţia locală de IgA, este necesară tratarea infecţiei, uneori pe termen lung, până la 1 an. Se obţine scăderea frecvenţei episoadelor hematurice.

● Datorită mecanismului imun al bolii, în cursul timpului s-a încercat medicaţia imunosupresivă, dar fără efect semnificativ. Ciclosporina scade proteinuria, dar şi FG. De remarcat frecvenţa mare a IRA după amigdalectomie. Aspirina, dipiridamolul sunt reputate, în această afecţiune - ca şi în celelalte glomerulopatii - pentru efectul lor placebo.

Acidul eicosapentaenoic, având efect antiagregant şi vasoconstrictor, ar putea fi folosit în viitor.

E. GLOMERULONEFRITA MEZANGIOCAPILARĂ (GNMC)

Sinonime: GN membranoproliferativă, cu depozite subendoteliale, subepiteliale, intramembranoase; GN persistentă hipocomplementemică; GN lobulară; GN mezangioproliferativă cronică cu interpoziţie mezangială circumferenţială sau noduli centrolobulari.

1. Definiţie - GNMC constituie un ansamblu de glomerulonefrite caracterizate prin proliferare mezangială şi îngroşare variabilă a pereţilor capilari, asociată adesea cu hipocomplementemie (inconstantă, dar sugestivă pentru GNMC, în faţa unui sindrom glomerular).

2. Clasificare

a. Idiopatică

Tip I - depozite subendoteliale;

Tip II - boala depozitelor dense;

Tip III - alte variante.

b. Secundară

(1) LES;
(2) Crioglobulinemie mixtă esenţială (IgM/IgG);
(3) Hepatita cronică activă (HBs);
(4) Nefropatia lanţurilor uşoare;
(5) Drepanocitoza;
(6) Sclerodermie;
(7) Sarcoidoză;
(8) Boală cardiacă congenitală cianogenă;
(9) Endocardită infecţioasă;
(10) Abcese viscerale;
(11) Nefrită de shunt;
(12) Malaria quarta;
(13) Infecţii cu mycoplasma;
(14) Neoplazii (limfoame, leucemii, carcinoame);
(15) Deficit de antitripsină;
(16) Deficit de complement (C2, C3) +/- lipodistrofie;
(17) Sindrom hemolitic uremic;
(18) Displazie de arteră renală;
(19) Sindrom Buckley;
(20) Familială.

3. Leziuni histologice

În GN mezangiocapilară se produce extensie circumferenţială a celulelor mezangiale spre şi în peretele capilar periferic. Sunt descrise trei tipuri, după natura îngroşării pereţilor capilari:

a. GNMC tip I (45%)

(1) MO - necaracteristic: expansiune şi hipercelularitate mezangială (GN lobulară), îngroşare de perete cu aspect de dublu contur (linie de tramvai) +/- scleroză focală +/- crescenturi. **MB este intactă**.

(2) ME - extensia şi interpoziţia celulelor mezangiale între MB capilară şi celulele endoteliale. Depozite endoteliale şi intramembranoase (în lamina externa); rare „humps-uri" epimembranoase; dacă acestea sunt numeroase reprezintă tipul III Burkholder.

(3) IF - depozite de C3 granulare intramembranare, properdină; factor B; IgM; IgG (mai ales în perete, mai puţin în mezangiu), IgA (35% - arată coexistenţa unei boli hepatice). Activarea complementului se face pe cale alternă.

b. GNMC tip II (35%)

(1) MO - caracteristic - distinct: celularitate mezangială crescută, îngroşare perete capilar (lamina densa înlocuită de depozite intramembranoase -"humps-uri" care îngroaşă mult capilarul glomerular - **„boala depozitelor dense")** +/- crescenturi.

(2) ME - caracteristic - boală a depozitelor dense, omogene. Podocite complet aglutinate.

(3) IF - C3 depozitat uniform, granular; inele mezangiale prin depozite granulare. IgG şi IgA absente; IgM la 50%.

c. GNMC tip III Burkholder (20%) - depozite epimembranoase separate de pereţii MB, cu zone de rupturi în MB alternând cu zone de dublare a conturului ca în tipul I - este o variantă morfologică de GNMC tip I.

Patogenia este heterogenă pentru că şi morfologia este heterogenă; cauza este depunerea CIC (al căror antigen ar fi viral) sau un defect metabolic al MB.

4. Particularităţi clinico-evolutive

- Evoluţie ca SN impur.
- Cele trei tipuri de GNMC nu se pot deosebi clinic prin simptomatologie şi evoluţie, putându-se prezenta sub forme variate (fără nici o legatură cu aspectul histologic): sindrom nefritic acut în 15-20% din cazuri, sindrom nefrotic impur în 50-60% din cazuri.
- În cazurile cu sindrom nefritic, **diagnosticul diferenţial** se face cu GNDAPS, în care complementul seric revine la valori normale după 8 săptămâni; persistenţa hipocomplementemiei impune efectuarea PBR - care evidenţiază leziunile caracteristice GNMP.
- Forma primară se poate asocia cu HLA B27 şi uneori cu anomalii congenitale ale complementului.
- GNMC afectează copiii şi adolescenţii mai frecvent decât adulţii, având frecvenţa egală pe sexe; clinic se manifestă într-una din modalităţile arătate mai sus. Debutul poate fi precedat, în special la copii, de o infecţie a căilor respiratorii superioare. La debut, 30% au HTA şi 20% au IRA.

5. Caracteristici de laborator

- Proteinuria şi hematuria se asociază invariabil; proteinuria este neselectivă;
- Complement scăzut (revine la normal după 3- 8 săptămâni în GNDA); uneori valori sub 20 mg%, cu persistenţă îndelungată (tip II). Este prezent un factor termostabil capabil să cliveze C3 în plasma normală proaspătă în prezenţa MgEDTA (agent chelator care inhibă selectiv calea clasică de activare a C) - **C3NF (C3 nephritic factor)** este un autoanticorp IgG pentru C3 - convertaza căii alterne a C.
- C3 scăzut nu apare în alte glomerulopatii, dar C3 poate fi scăzut în ciroza hepatică, gamopatii monoclonale, leucemii, carcinoame cu metastaze (dar în acestea este vorba de sinteză redusă, nu de catabolism crescut ca în GNMC).
- nivelul IgG este de obicei crescut ca şi nivelul crioglobulinelor, al complexelor imune circulante; constelaţia C3, C4 scăzut, IgM/IgG criglobuline este prezentă în hepatita C (asocierea cu hepatita C este frecventă).
- VSH este normală, durata de viaţă a trombocitelor este scăzută.
- 75% din GNMC tip I au un alloantigen particular al celulei B; baza genetică a susceptibilităţii ar fi HLA B7, asociat cu tipul II de boală.
- Anemia este moderată, cu aspect microangiopatic.

6. Evoluţie

Evoluţia GNMC este progresivă.

Factorii de prognostic negativ sunt:

- debut brutal, cu FG redus şi HTA;
- tip II histopatologic;

- prezenţa HTA;
- persistenţa sindromului nefrotic;
- anomaliile tubulointerstiţiale;
- prezenţa de formaţiuni crescentice.

Supravieţuirea la 10 ani în cazurile de proteinurie persistentă este de 40%, faţă de cazurile cu proteinurie nonnefrotică, unde aceasta este de 85%.

7. Tratament

Tratamentul se face cu **prednison**, doze zilnice mici sau în regim alternativ; efectul favorabil pe termen lung nu a fost confirmat.

Se poate recurge şi la asocierea: steroizi + droguri citotoxice + anticoagulante + antiagregante plachetare;

Asocierea dipiridamol 375 mg/zi + aspirina 950 mg/zi ar reduce rata declinului RFG, aspirina 500 mg/zi + dipiridamol 75 mg/zi ar reduce proteinuria, dar nu şi rata declinului RFG.

Alte tratamente: IEC, indometacin, plasmafereza (în cazurile cu crescenturi), interferon alfa (în cazurile asociate cu hepatita C).

Caracteristică este eficienţa redusă a terapiei, indiferent de medicaţia administrată; în cazurile cu crescenturi multiple se încearcă terapie în doze deseori toxice pentru a evita deteriorarea rapidă a funcţiei renale.

Accentuarea hematuriei sau/şi a hipertensiunii, instalarea/agravarea IRC sunt **elementele esenţiale** care impun sistarea corticoterapiei.

Recidiva pe transplant este mai frecventă în tipurile II şi III decât în tipul I.

F. GLOMERULONEFRITA EXTRACAPILARĂ (GNEC)

1. Definiţie

GNEC este o GNRP primară sau idiopatică în care anomalia caracteristică este o proliferare extracapilară extensivă decelată în microscopia optică (formaţiuni „crescent").

2. Patogenie

● GNEC este produsă prin trei evenimente **precoce:**

(1) perforarea MBG prin atacul imun;

(2) activarea coagulării, formarea de trombină şi fibrină, care ies în spaţiul Bowman şi stimulează proliferarea celulelor epiteliale parietale şi activarea monocitelor;

(3) eliberarea de IL1 şi TNF (de către monocitele şi macrofagele activate) care:

- cresc permeabilitatea vasculară;
- inhibă producerea de molecule anticoagulante de către celulele epiteliale;
- produc molecule de adeziune (stimulează diapedeza şi activitatea leucocitelor);
- produc factori de creştere transformanţi (TGF-β).

● Prin aceste evenimente se formează semilune (crescenturi).

● Evoluţia ulterioară se face:

(1) fie spre ruptura capsulei Bowman şi apoi fibroză/atrofie glomerulară;

(2) fie cu capsulă intactă, dar cu sinteză de colagen, care produce fibroză; rar, în asemenea cazuri, semiluna poate dispărea.

3. Diagnosticul de GNEC este histologic, fiind **definit** prin **prezenţa semilunelor** şi aspectul la exminarea în IF. PBR este esenţială pentru a stabili natura, gravitatea şi reversibilitatea potenţială a bolii.

a. Leziunile histologice sunt reprezentate în special de „semilune" ce invadează spaţiul urinar şi se asociază sau nu cu leziuni în flocculus, precum şi cu leziuni tubulare, vasculare sau interstiţiale.

b. Semilunele sunt alcătuite din celule inflamatorii de origine circulantă (în special macrofage) şi celule ale capsulei Bowman (celule epiteliale). Ele sunt centrate adesea pe focare de necroză ce conţin fibrină; cu timpul componenentele celulare dispar şi semilunele devin fibroase. Semilunele pot fi segmentare sau circumferenţiale înconjurând flocculusul glomerular cu celulele zise endocapilare (endoteliale şi mezangiale). Semilunele

nu sunt leziuni specifice; ele reflectă o agresiune deosebit de severă asupra membranei bazale glomerulare.

c. Diagnosticul histologic de GNEC se pune atunci când sunt afectaţi minimum 50% din glomeruli, iar semilunele au cel puţin 2 straturi celulare şi ocupă mai mult de 50% din suprafaţa camerei de filtrare. Pentru a fi reprezentativ, procentul trebuie evaluat pe minim 10-20 glomeruli, studiaţi pe secţiuni seriate.

d. Imunofluorescenţa oferă clinicianului 2 tipuri de informaţii:

(1) prezenţa depozitelor de fibrină în mijlocul semilunei (caracteristice leziunilor acute);

(2) prezenţa depozitelor de imunoglubulină.

e. Clasificarea clinico-histologică

Prezenţa şi tipul de depozite de imunoglobulină, în corelaţie cu datele clinice, permit clasificarea GNEC în cinci grupe/subtipuri:

(1) Tipul I = GNEC cu anticorpi anti membrană bazală glomerulară şi depozite lineare de IgG/**GN crescentică anticorp - mediată, fără hemoragie pulmonară**.

- Antigenul responsabil de producerea anticorpilor anti-MBG a fost identificat pe domeniul NC 1 al catenei alfa 3 a colagenului de tip IV.
- Anticorpii anti - MBG sunt IgG şi pot fi identificaţi în ser.
- Complementul este normal.
- Tipul I de GNEC apare mai ales la persoane cu predispoziţie genetică (HLA DR 2).

Pacienţii cu boală mediată prin anticorpi anti-MBG şi cu hemoragii pulmonare sunt încadraţi separat în boala Goodpasture.

(2) Tipul II = GNEC cu depozite granulare de Ig/**GN crescentică mediată prin complexe imune.**

- Reprezintă 10-20% din toţi pacienţii cu GNEC primare.
- Este o boală mediată de complexe imune şi poate apărea: postinfecţios; secundar unor boli sistemice (LES, purpura reumatoidă Henoch-Schönlein, hemopatii maligne, alte cancere, sarcoidoză) sau secundar altor glomerulonefrite primitive (extramembranoasă, membranoproliferativă, cu depozite de IgA).

(3) Tipul III = GNEC fără, sau cu foarte puţine depozite de imunoglobuline - 75% din aceşti pacienţi au anticorpi ANCA şi boala poate fi o formă de vasculită limitată la rinichi (**„vasculită microscopică renală"**). Mai este denumită GNEC pauciimună necrotizantă.

(4) Tipul IV = reprezintă o combinaţie între tipul I (cu anticorpi anti-MBG) şi tipul III (cu ANCA prezenţi).

(5) Tipul V = leziuni de GNEC pauciimună (ca în tipul III), dar fără prezenţa ANCA.

4. GNEC (crescentică) tipul I

a. Frecvenţa - GNEC tip I reprezintă 10-20% din cazurile de GN crescentică. Prezintă vârfuri de prevalenţă între 21-30 ani. Raportul B/F = 1/3. Constelaţia HLA DR2 este mai frecvent întâlnită.

b. Clinic - boala poate fi precedată de infecţii ale căilor respiratorii sau expuneri recente la hidrocarburi (nu se cunoaşte exact semnificaţia lor etiologică). **Debutul** poate fi brusc, ca într-o glomerulopatie acută, cu oligurie, sau, cel mai adesea insidios, bolnavul fiind diagnosticat când este uremic. Artralgiile, febra, mialgiile, durerile abdominale sunt frecvente. HTA este moderată. Absenţa hemoragiei pulmonare permite diferenţierea de un sindrom Goodpasture.

c. Laborator

- Proteinuria este de rang nonnefrotic.
- Sedimentul urinar poate fi sărac, chiar dacă gravitatea afectării renale este mare; hematuria se însoţeşte de hematii dismorfice şi de cilindri hematici.
- RFG este diminuată şi scade rapid.
- Nivelul complementului seric este normal.
- La 95% din pacienţi se detectează în ser anticorpi anti-MBG, predominant de tip IgG (IgG_1 mai frecvent la barbaţi şi IgG_4 mai frecvent la femei).
- CIC, crioglobulinele, anticorpii antinucleari şi ANCA sunt absenţi.

● ASLO este crescut în 30% din cazuri.

● Ocazional pot apărea: trombocitopenie, trombocitoză, anemie hemolitică microangiopatică; frecvent, în ser şi în urină, sunt detectaţi PDF.

d. Evoluţie - prognosticul este infaust dacă nu se instituie tratament precoce.

Un prognostic rezervat este semnalat de următoarele date bioptice:

- afectarea tuturor glomerulilor cu crescenturi circumferenţiale;
- atrofie tubulară severă şi fibroză interstiţială cu sau fără arterionefroscleroză;
- fibroză glomerulară extensivă şi organizarea de crescenturi.

Un titru mare de anticorpi anti-MBG nu pare a avea vreo influenţă asupra evoluţiei.

În absenţa tratamentului, evoluţia este spre insuficienţă renală.

La transplantaţii renal, există risc de recurenţă pe grefă, mai ales la cei cu titruri mari de anticorpi anti-MBG.

e. Tratamentul se face prin plasmafereză (2-4 l/zi), combinat cu steroizi şi agenţi citotoxici (ciclofosfamidă sau azatioprină) oral, măsuri terapeutice iniţiate precoce înaintea apariţiei oliguriei şi uremiei când este utilă doar dializa; tratamentul se face până ce titrul anticorpilor se reduce la zero (de obicei 14 zile); ulterior dozele de imunosupresive se reduc gradat în câteva săptămâni - luni.

Deşi, teoretic, anticoagulantele ar putea fi folosite datorită prezenţei produşilor de degradare ai fibrinei, în practică s-au dovedit ineficiente, chiar periculoase datorită riscului hemoragic crescut.

Dacă tratamentul este iniţiat înainte ca valoarea creatininei serice să ajungă la 8 mg/dl, la 90% din pacienţi există şansa de vindecare la 1 an de zile; la creatinină peste 8 mg/dl, şansa de vindecare la 1 an este sub 10%. Recăderile sunt rare.

5. GNEC tipul II

a. Frecvenţa - GNEC tipul II reprezintă 10-20% din cazurile de GNEC. Apare predominant la vârstnici, fără să existe diferenţe între sexe.

b. Clinic - GNEC tip II se aseamănă cu tipul I, dar etiologia septică sau multisistemică atipică sunt mai frecvente. Frecvent coexistă febra, astenia; HTA este de obicei moderată.

c. Laborator

● Ca în orice glomerulopatie, în sumarul de urină apar hematurie şi proteinurie.

● RFG scade progresiv.

● Nivelul complementului seric este scăzut.

● Crioglobulinele şi complexele imune circulante sunt deseori prezente.

● ANCA şi anticorpii anti-MBG sunt absenţi.

● Prevalenţa HLA DR2 este crescută.

d. Histologic: depuneri granulare de Ig şi complement, prin localizarea CIC sau formarea de CI in situ în circulaţia capilară glomerulară şi în mezangiu.

Când între Ig depozitate predomină IgA, pacienţii sunt consideraţi a avea nefropatie cu IgA sau purpură Henoch-Schönlein.

e. Evoluţie - rapidă spre IRC, dar pot să apară şi remisiuni spontane.

f. Tratamentul se face cu metilprednisolon sub formă de **pulse therapy:** trei sau patru doze a 200-1000 mg administrat lent în câteva ore, zilnic sau la două zile, urmat de administrare orală, zilnică sau la 2 zile, de prednison 1mg/kg, timp de câteva săptămâni. O alternativă de tratament este cel folosit în GNEC tip I.

6. GNEC (crescentică) tip III

a. Frecvenţa - 50-70% din cazurile de GNRP; pacienţii sunt mai vârstnici, de obicei bărbaţi.

b. Clinic - febră, scăderea în greutate, afectarea stării generale sunt frecvente; deseori există manifestări sugestive de **vasculită** (febră, artralgii, dureri abdominale). Coexistenţa de infiltrate pulmonare şi ANCA, în absenţa anticorpilor anti-MBG, poate fi suficientă pentru încadrarea bolnavilor în clasa vasculitelor sistemice.

c. Laborator

● Sumarul de urină şi funcţia renală sunt asemănătoare tuturor GNEC.

● În circulaţie **nu** se găsesc Ac anti-MBG, complexe imune circulante sau crioglobuline.

● Complementul seric este normal sau crescut.

• 75-90% din pacienţi prezintă anticorpi ANCA de obicei de tip IgG; unii pacienţi prezintă o distribuţie perinucleară a anticorpilor ANCA, ceea ce se asociază cu prezenţa concomitentă de anticorpi antimieloperoxidază (aproximativ 2/3 din pacienţi); circa 1/3 prezintă, concomitent cu distribuţie citoplasmatică difuză a ANCA, anticorpi anti proteinaza-3 (aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi pentru alte manifestări ale granulomatozei Wegener, care se asociază frecvent cu anticorpi antiproteinaza-3); în mod similar, o distribuţie perinucleară a ANCA apare şi în colita ulceroasă, fibroza chistică, sindrom Felty, colangita scleroasă, hepatitele autoimune.

d. Evoluţie - prognosticul este mai bun decât la celelalte GNEC, chiar în absenţa tratamentului.

e. Terapia se iniţiază când există semne de deteriorare a funcţiei renale.

Datorită suspiciunii unei vasculite în prezenţa anticorpilor ANCA, terapia se face cu combinaţie de glucocorticoizi (metilprednisolon i.v. sub formă de pulse therapy) şi agenţi alchilanţi (ciclofosfamidă i.v.), la care răspund 75-80% din bolnavi; terapia va fi continuată cu prednison oral, în doze mici, asociat cu ciclofosfamida, până la negativarea ANCA. La pacienţii cu proteinurie masivă, adaugarea de inhibitori de enzimă de conversie reduce rata deteriorării renale. Utilitatea plasmaferezei nu a fost demonstrată.

7. GNEC tip IV

Este o combinaţie între tipul I (anti-MBG) şi tipul III (cu prezenţă ANCA); reprezintă sub 5% din GNEC primare.

Distribuţia anticorpilor ANCA este de **tip perinuclear** cu prezenţă de **anticorpi antimieloperoxidază.**

Apare mai frecvent la femei vârstnice.

Se poate asocia cu hemoragie pulmonară, ca în sindromul Goodpasture.

Clinica şi aspectul histologic sunt identice cu cele din GNEC tip I şi tip III.

Prognosticul este rezervat, cu evoluţie spre IRC chiar sub tratament.

8. GNEC tip V

Se caracterizează prin leziuni pauciimune, ca în tipul III, dar fără detectarea de ANCA sau de anticorpi anti-MBG. Mulţi consideră această entitate ca fiind adevărata GNEC idiopatică. Clinica, evoluţia şi tratamentul sunt cele descrise la tipul III.

9. Glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP) - Sinonime: GN subacută; GN extracapilară sau crescentică; Ellis I - forma rapid progresivă).

a. Consideraţii nosologice

GNRP este un termen clinic folosit pentru a sugera GN crescentică, extracapilară; uneori nu găsim GN extracapilară crescentică cu blocarea spaţiului Bowman, ci GN endocapilară proliferativă difuză sau GN necrozantă. Mai mult, există boli care nu lezează primitiv glomerulul, dar dau aspect clinic de evoluţie „rapid progresivă": microangiopatia trombotică, boala renală ateroembolică, necroza tubulară acută, nefrita interstiţială acută; uneori bolnavii cu GN crescentică pot avea o evoluţie prelungită (peste 10 ani) până la IRC.

Termenul de GNEC sau GN crescentică derivă din prezenţa crescenturilor; acest termen este folosit de mulţi autori pentru GNRP. Această tendinţă nu pare justificată deoarece:

- termenul de GNRP este o noţiune clinică desemnând o insuficienţă renală într-un context biologic de atingere glomerulară; un termen clinic nu poate fi sinonim cu unul anatomopatologic;
- cele 2 entităţi nu sunt strict superpozabile deoarece:

(1) o evoluţie rapid progresivă pot avea şi pacienţii cu proliferare endocapilară sau leziuni necrotice;

(2) unele afecţiuni nonglomerulare pot avea de asemenea o evoluţie rapid progresivă: microangiopatiile trombotice, necroza tubulară acută, boala ateroembolică renală, nefrita tubulointerstiţială acută;

(3) un număr redus de pacienţi cu leziuni de tip crescenturi pot avea o evoluţie lentă.

b. Definiţie - GNRP denumeşte un grup de boli inflamatorii glomerulare acute care se caracterizează prin tendinţa dramatică a deteriorării progresive a funcţiei renale (RFG).

Sindromul de GNRP se aseamănă cu cel de GNA, exceptând evoluţia rapidă a GNRP către deteriorarea progresivă a RFG, cu evoluţie către oligurie şi IRC în **săptămâni - luni.**

Proteinuria este de obicei modestă, probabil datorită scăderii severe a RFG. De regulă, **orice sindrom nefritic acut care nu începe să regreseze în 48 ore trebuie considerat malign şi impune PBR.**

c. Leziunea histologică principală, dar nu exclusivă, a GNRP este proliferarea extracapilară sub formă de semilune **(„crescents").**

Crescenturile sunt macrofage (monocite) migrate în spaţiul Bowman prin leziuni capilare. Fibrinogenul trece şi el prin aceste leziuni. Activarea monocitelor s-ar datora unui factor procoagulant (exemplu - protrombina) aflat pe capsula Bowman şi care ar promova polimerizarea fibrinogenului. Fibroblaştii provin din interstiţiul periglomerular, pătrunzând în spaţiul urinar prin zonele defecte ale capsulei Bowman. Transformarea fibrinogenului în fibrină prin mecanisme trombin şi nontrombindependente este elementul esenţial al proliferării extracapilare şi al transformării monocitelor, cu migrarea fibroblaştilor prin interstiţiu în spaţiul Bowman.

d. Factorii etiologici ai GNRP sunt cei ai GNEC sau ai GN pe care survine acest tip de evoluţie, adică a acelor GN care pot supraadăuga crescenturi pe leziunile iniţiale.

Boli care pot mima clinic o GNRP: HTA malignă, sclerodermia, boala tromboembolică renală, purpură trombotică trombocitopenică, sindromul hemolitic uremic, nefrita interstiţială acută prin hipersensibilizare.

G. GLOMERULOSCLEROZA FOCALĂ ŞI SEGMENTARĂ (GSFS)

1. Definiţie

Deşi scleroza glomerulară focală poate complica nefroza lipoidă - leziuni de scleroză focală survin şi în alte glomerulopatii - ea este o **entitate anatomoclinică separată** deoarece:

- debutează cu proteinurie neselectivă;
- evoluează frecvent ca sindrom nefrotic impur: supraadaugă hematurie, HTA, IRC;
- corticorezistenţa este regulă;
- se caracterizează prin absenţa remisiunii spontane sau terapeutice;
- prezintă uneori aminoacidurie, fosfaturie, piurie sterilă datorate lezării tubulare.

2. Patogenia este necunoscută. Distribuţia nodulară sugerează că GSFS este boală a CIC. Depozitele de plachete şi fibrină pe membrana capilară ar explica iniţierea sclerozei.

Supraîncărcarea cu proteine hiperosmotice ar produce GSFS; GSFS este **consecinţa** şi nu cauza proteinuriei.

Extensia leziunilor epiteliale, cu necroză localizată şi detaşare a podocitelor explică GSFS drept manifestare a unui proces reparator ce apare în urma unor leziuni epiteliale.

Leziunile de GSFS pe rinichiul unic postnefrectomie, pe rinichiul unic congenital, pe o nefropatie renală bilaterală ar fi rezultatul FG crescute pe nefronii reziduali.

3. Anatomie patologică

a. MO

GSFS se caracterizează prin scleroza şi hialinoza unui număr de glomeruli **(forma focală)** sau a unor porţiuni din glomerul **(forma segmentară).** Sunt prezenţi glomeruli normali şi glomeruli - proporţie variabilă - cu GSFS prin depunere de material hialin iniţial în mezangiu, apoi în periferia unor glomeruli, ducând la **obliterarea ghemului capilar** şi la **coalescenţa floccusului capilar de capsula Bowman cu obliterarea spaţiului urinar; în final glomerulul este complet hialinizat şi acelular.**

Materialul hialin produce o leziune insudativă, fiind localizat subendotelial; leziunile încep la 2-3 anse capilare, la un număr variabil de glomeruli.

Celulele epiteliale par hipertrofiate datorită vacuolelor încărcate cu proteine.

Tubii sunt subţiaţi, cu leziuni atrofice focale (uneori pot „anunţa" o GSFS).

Celulele endoteliale sunt atrofiate. Nu se evidenţiază proliferare epitelială.

Capilarele au frecvent aspect atrofiat, cu hipercelularitate şi hipertrofie mezangială.

Leziunile tubulo-interstiţiale sunt de aceiaşi întindere şi intensitate cu cele glomerulare.

Glomerulii indemni pot avea aspectul din GNLM sau din alte glomerulopatii pe care pot surveni leziunile de GSFS.

b. ME:

Obliterarea lumenului capilar se produce prin depozite mari de IgM şi C3 aderente pe versantul intern al MBG.

Coalescenţa difuză a proceselor podocitare **diferenţiază** GSFS de leziunile sclerozante ce pot surveni în alte afecţiuni: boala Berger, boala Alport, nefropatia drepanocitară, nefroangioscleroza, nefropatiile interstiţiale sau oricare alte nefropatii care au produs o distrugere semnificativă de NFA, care suprasolicită nefronii restanţi.

Sinechiile se produc prin dislocarea epitelială rezultată în urma obliterării anselor capilare.

c. IF: IgM, C1q, C3 în distribuţie granulară sau/şi nodulară şi scleroză focală.

Numeroşi glomeruli sunt nemodificaţi sau au IgM, C3, fără GSFS.

4. Clasificare

GSFS poate fi **primară** sau **secundară** în boli infecţioase (HIV), administrarea de droguri (AINS, analgetice), reducerea masei renale, HTA, diabet, obezitate, sindrom Alport, sarcoidoză, sicklemie, neoplazii, mielom, cicatrizarea postnecrotică (vasculite, LES, nefropatia cu IgA).

5. Caracteristici clinice şi de laborator

Aceeaşi entitate morfopatologică se poate manifesta ca proteinurie izolată nonnefrotică sau proteinurie însoţită de hematurie şi HTA; poate prezenta agregare familială; deşi GSFS nu este legată de infecţii, simptomele sunt exacerbate de infecţii de tract respirator superior; HTA este frecventă în cazurile cu RFG scăzută.

- Proteinuria este neselectivă, hematuria este frecventă, mai ales dacă leziunile de scleroză se suprapun peste o proliferare mezangială;
- C3 este normal, IgG poate fi mult scăzută; în 10-30% din cazuri se evidenţiază CIC;
- Anomaliile tubulare sunt frecvente: piurie sterilă, glicozurie, fosfaturie, aminoacidurie.

6. Evoluţie

În 20-35% din cazuri apare remisiune durabilă fără evoluţie spre IRC; la 10-15% din bolnavi apar remisiuni şi recăderi cu evoluţie tardivă spre IRC;

În 50-70% din cazuri există **corticorezistenţă** şi evoluţie spre IRC.

Factorii de prognostic negativ sunt:

- HTA;
- sexul masculin;
- vârsta înaintată;
- prezenţa retenţiei azotate;
- proliferare mezangială intensă;
- fibroză interstiţială.

7. Tratament

Actualmente este recomandată o cură prelungită de prednison 1 mg/kg/zi (maximum 80 mg/zi) 3-4 luni, urmată de 0,5 mg/kg/zi alternativ (sau 60 mg/la două zile) timp de 2 luni şi apoi reducerea treptată a dozelor, timp de alte 2 luni.

60-75% vor prezenta remisiunea sindromului nefrotic; **rezistenţa la cortizon,** este definită după 4 luni de tratament ineficient.

Ciclofosfamida în doze de 2-2,5 mg/kg/zi 10-12 săptămâni este utilă în cazurile steroid sensibile, dar cu recăderi frecvente. Nu determină o rată mai mare de remisiuni complete, însă induce remisiuni mai prelungite şi mai stabile. În plus, deşi la subiecţii steroid rezistenţi rata de remisiuni este modestă (11%), majoritatea vor prezenta o reducere semnificativă a proteinuriei, cu reducerea riscului de dezvoltare a IRC.

Ciclosporina A - în doză de 4-5 mg/kg/zi poate fi utilă în cazurile **steroid rezistente** (remisiuni în 20% din cazuri) sau **steroid dependente** (remisiuni în 50-60% din cazuri). Aprecierea eficacităţii se va face după 4 luni. Subiecţii cu RFG scazută iniţial sau cu leziuni de fibroză interstiţială prezintă risc crescut de nefrotoxicitate şi o rată de răspuns redusă.

Adăugarea **anticoagulantelor** şi a **antiagregantelor plachetare** ar avea un efect favorabil.

AINS par, de asemenea, a fi utile (meclofenatul).

IEC reduc proteinuria cu 40-60%, mai ales prin combinarea cu dieta hiposodată.

Plasmafereza sau **absorbţia proteinelor** sunt indicate în GSFS recurentă după transplant renal.

Recurenţa pe grefa renală este de 30-40%.

H. GLOMERULONEFRITA MEMBRANOASĂ (GNM)

1. Definiţie - GNM este o boală glomerulară definită histologic prin depozite imune discontinue şi neregulate (dense la microscopul electronic) pe versantul extern (subepitelial) al peretelui capilarelor glomerulare (deci al MBG), în absenţa modificărilor inflamatorii sau proliferative endoteliale sau mezangiale.

2. Caracteristici

Depozitele alcătuite din IgG şi uneori C3 (sau C5b-9) apar la început neregulate, granulare (ca nişte „măciuci", perpendiculare pe MB care are un aspect dantelat sau spinos) şi apoi confluează, realizând o îngroşare uniformă a MB, a pereţilor capilarelor (vizibile la microscopul optic în coloraţie argentică).

Spre deosebire de glomeruloscleroza focală, în GNM sunt afectaţi toţi glomerulii.

De remarcat faptul că în GNM microscopia electronică este indispensabilă, mai ales în cazurile iniţiale (stadiul I), deoarece relevă existenţa depozitelor mici extramembranoase (în absenţa ME aceste cazuri ar putea fi clasificate ca GNLM).

3. Etiologie

GNM este cea mai frecventă cauză de sindrom nefrotic la adult; circa 85% din cazuri sunt idiopatice, 15% sunt secundare:

a. Infecţii

- hepatită B;
- malarie;
- schistosomiază;
- filarioză;
- lepră;
- sifilis
- infecţii streptococice;
- endocardită;
- chist hidatic.

b. Tumori

- carcinoame (plamân, colon, sân, cervix, rinichi, rect, ovar, vezică urinară, prostată, laringe, ampula Vater);
- boala Hodgkin;
- sarcoame;
- leucemii;
- mezoteliom;
- feocromocitom;
- melanom;
- tumora Wilms;
- adenom hepatocelular;
- hiperplazie angiolimfatică;
- schwanom.

c. Medicamente

- aur;
- penicilamina;
- bucilamina;
- captopril;
- probenecid;
- trimetadiona;
- diclofenac;

- fenoprofen;
- ketoprofen;
- sulindac;
- litiu.

b. Boli sistemice, altele

- LES;
- artrita reumatoidă;
- sindrom Sjögren;
- sclerodermie;
- dermatomiozita;
- boala mixta a ţesutului conjunctiv;
- sarcoidoza;
- tiroidita autoimună;
- diabet zaharat;
- gamopatie monoclonală;
- arterita temporală;
- boala polichistică renală a adultului;
- boala Crohn;
- deficienţa de α_1 antitripsină;
- boala Weber Christian;
- ciroza biliară primitivă.

e. Sarcina

f. Transplant renal

- formă recurentă;
- formă de novo.

4. Patogenia GNM este neclară. Asemănarea cu modele experimentale (nefrita Heymann şi boala serului - forma cronică) a sugerat iniţial un mecanism prin depozite de CI pe versantul extern al membranei bazale. Se consideră actualmente că GNM ar fi consecinţa depozitării de anticorpi liberi circulanţi pe un antigen de structură neregulat repartizat (antigen „plantat").

Au fost incriminaţi o mare varietate de antigeni „nonrenali": antigenele s, e, c ale hepatitei B, ADN (în LES), antigenul carcinoembrionar (în cancer de colon), insulina porcină (în DZ), tiroglobulina (în tiroidita Hashimoto).

5. Anatomie patologică

a. Aspect macroscopic: iniţial nefromegalie congestivă, ulterior rinichi mici, simetrici.

b. MO: îngroşare difuză a peretelui capilar, fără proliferare endo, epi-, sau mezangială. Existenţa proliferării - chiar de dimensiuni mici - semnifică un prognostic foarte prost. **Spikes-uri argirofile,** formate din laminină şi tipul IV de colagen, dau un **aspect striat caracteristic al laminei densa**; în evoluţie, peretele capilarului se îngroaşă şi astupă lumenul capilar; glomerulul are un aspect „rigid".

Spikes-urile se măresc pentru a înconjura depozitele. Cu timpul peretele capilar pare reduplicat, adăugând scleroza glomerulară şi focală. Tardiv nu se poate deosebi de alte GN; se asociază atrofia tubulară.

c. ME:

(1) Stadiul I - MB normală, cu depozite mici, neargirofile, subepiteliale ce distorsionează podocitele care sunt hipertrofiate şi tind să fuzioneze.

(2) Stadiul II - survine după o evoluţie de 3-4 ani şi constă în depozite mari cu spikes-uri între ele. MB nu are dimensiuni normale, iar conturul devine neregulat;

(3) Stadiul III- spikes-urile din material membran-like încercuiesc depozitele mari cu aspect de dom. Podocitele sunt mult distorsionate.

(4) Stadiul IV - Schweitzer - domuri electronodense multiple cu perete capilar mult îngroşat prin încorporarea intramembranoasă a depozitelor. Tubii conţin vacuole prin încărcare lipidică şi protidică.

d. IF: Ig G în distribuţie granulară (nu în mezangiu !); complement şi factor Hageman depozitate în pereţi. Uneori depozitele sunt atât de numeroase încât pot avea o dispoziţie pseudoliniară. Se pot găsi antigene endogene în formele secundare (ADH, tiroglobulină, antigene tumorale).

Prezenţa Ig G, Ig A, Ig M şi a depozitelor mezangiale de Ig şi C1q - sugerează LES.

6. Caracteristici clinice

GNM este o boală a adultului: 80-95% din pacienţi au vârsta peste 30 ani.

Debutul este insidios, cu **proteinurie nefrotică** importantă (uneori >20 g/l) în peste 80% din cazuri. **HTA şi retenţia azotată** survin tardiv în cursul evoluţiei bolii; diabetul zaharat, neoplazia sunt mai frecvente (4-11% din cazuri, 1/5 din pacienţii peste 60 ani); **tromboza de vena renală** este frecventă când nivelul complementului seric este normal.

7. Particularităţi paraclinice

- Excreţia urinară de C3 sau a complexului de atac C5b-9 reflectă activitatea bolii.
- HLA DRW3 este găsit la 75% din pacienţi, HLA B8 este de asemenea frecvent.
- Prezenţa factorului reumatoid, a unei crioglobulinemii sau a anticorpilor antinucleari impune cercetarea unei etiologii subiacente (LES, hepatita B, infecţii virale, neoplazii).

8. Evoluţie - GNM este lent progresivă, punctată de exacerbări ale proteinuriei şi remisiuni.

La copii prognosticul este excelent, mai puţin de 5% evoluând spre IRC la 5 ani, iar supravieţuirea la 10 ani este de 90%.

La adulţi remisiunea spontană se produce la 25-30% din pacienţi, alţi 25-30% evoluând stabil spre o remisiune parţială cu proteinurie nonnefrotică.

Proteinuria persistentă la valori peste 4 g/l mai mult de 8 luni este predictivă pentru evoluţia spre IRC; pacienţii care vor evolua în 10 ani spre IRC vor prezenta reducerea RFG în primii 2-3 ani.

Alţi **factori de prognostic negativ** sunt:

- sexul masculin;
- vârsta înaintată la debut;
- proteinuria severă de peste 10 g/l;
- HTA greu controlabilă;
- hipercolesterolemia severă;
- retenţia azotată la debut;
- atrofia tubulară şi fibroza interstiţială;
- haplotipul DR3-B18-BfF1.

Apariţia IR la câteva luni de la debut sugerează o **complicaţie**: nefrita interstiţială (AINS, diuretice, antibiotice), hipovolemie, tromboza de venă renală, GN crescentică.

9. Tratament

Glucocorticoizii nu au un impact major asupra evoluţiei naturale a bolii. Studii controlate au arătat ca terapia cu 120-150 mg prednison alternativ, 8-12 săptămâni, ar determina reducerea proteinuriei şi ar induce un număr de remisiuni parţiale sau complete; totuşi, efectul cel mai notabil este reducerea progresiei spre IRC.

Tratamentul citotoxic ar induce cu o mai mare probabilitate remisiunea decât alte tratamente. Astfel, **protocolul Ponticelli** asociază alternativ timp de 6 luni **metilprednisolon** i.v. şi **clorambucil** (o lună corticoizi - 3 bolusuri i.v. de 1 g metilprednisolon urmat de 0,5 mg/kg/zi prednison, alternând cu o lună de clorambucil 0,2 mg/kg/zi). Acelaşi efect se observă la pacienţii trataţi cu **ciclofosfamidă** p.o. şi prednison timp de 6 luni.

Iniţierea terapiei la valori ale creatininei sub 1,7 mg/dl ar avea efectul cel mai favorabil, dar aceste protocoale terapeutice agresive pot fi eficiente şi la pacienţi cu funcţie renală afectată şi proteinurie masivă.

Terapia cu **ciclosporină** a oferit rezultate contradictorii.

Circa 25% din cazuri evoluează favorabil **fără tratament.**

Recidiva pe rinichiul transplantat apare în 10% din cazuri.

II. GLOMERULONEFRITELE CRONICE

A. DEFINIŢIE

Termenul de GN cronice cuprinde un spectru larg de boli glomerulare. Cel mai bine este definit ca fiind expresia persistenţei şi/sau progresiei procesului patologic iniţial preexistent.

B. EVOLUŢIE CLINICĂ - se descriu 4 forme:

- **forma vasculară** - cu HTA, de regulă şi cu hematurie, fără edem (cu excepţia episoadelor oligoanurice care traduc acutizări ale GNC). Frecvent cauza este GN membranoproliferativă;
- **forma edematoasă** - cu SN, în care proteinuria este pe prim plan; hematuria lipseşte;
- **forma mixtă** - evoluează cu HTA şi edeme; tabloul clinic şi modificările biologice sunt similare cu ceea ce este numit SN impur;
- **forma rapid progresivă** - evoluează ca o GNDA oligoanurică cu IRC rapid instalată şi exitus (în absenţa mijloacelor de epurare extrarenală) în 6 luni-2 ani.

C. Se **caracterizează** prin proteinurie anormală, frecvent de rang nonnefrotic (mai mic de 3,5 g/1,73 m^2/zi), sediment urinar anormal, HTA şi RFG scăzută.

D. Boala **evoluează** în ani sau decade. În final duce la rinichi mici, granulari şi IRC.

Evoluţia spre IRC este determinată de continuarea procesului iniţial care a declanşat boala; la pierderea gradată a masei de nefroni funcţionali pot contribui o serie de factori cum ar fi: HTA, scleroza microvasculară secundară modificărilor hemodinamice intrarenale, hiperfiltrarea adaptativă la nivelul nefronilor reziduali mai puţin afectaţi, dieta, tulburările hormonale din IRC.

E. **LEZIUNILE RENALE** sunt: proliferative (incluzând GN mezangiale, endo- şi/sau extracapilare, GN focale şi segmentare), sclerozante şi membranoase. Astfel de leziuni se găsesc la majoritatea pacienţilor cu GNC; la restul, leziunile nu sunt uşor de încadrat morfologic şi sunt adesea descrise ca GNC „nespecifice".

F. DIAGNOSTIC

● Depistarea unei GNC se face de obicei prin una din următoarele posibilităţi:

- descoperirea incidentală a hematuriei şi/sau a proteinuriei în sumarul de urină;
- descoperirea unei perturbări a funcţiei renale (de regulă creşterea retenţiei azotate);
- hematurie recurentă;
- după o afecţiune virală sau bacteriană care produce exacerbarea unei GNC nemanifeste („probă de efort" infecţioasă);
- prezenţa HTA şi a eventualelor sale complicaţii;
- prezenţa edemelor;
- sindrom anemic simptomatic.

● **Hematuria persistentă** este de origine glomerulară dacă se însoţeşte de proteinurie mare, cilindri eritrocitari, cilindri granuloşi, hematii dismorfice.

● **Hematuria izolată** - termen folosit în absenţa proteinuriei asociate. Cauze: LES, purpura Henoch-Schönlein, sindrom Alport, boala Fabry, drepanocitoză, hipercalcemie idiopatică.

Hematurie + HTA = glomerulopatie cu IgA.

Hematurie + dureri lombare bilaterale = glomerulopatie cu IgA.

Hematurie + proteinurie = glomerulopatie.

De regulă hematuria se însoţeşte de HTA şi traduce leziuni membranoproliferative.

● Bolile sistemice care evoluează cu hematurie produc o aşa numită glomerulonefrită focală. Prezenţa humps-urilor indică o GNA recentă. Hematuria ca unic semn într-o GN are prognostic bun, cu excepţia nefropatiei cu IgA.

Hematuria asociată cu proteinuria peste 1g - are prognostic rezervat.

● Descoperirea întâmplătoare a unei **proteinurii nonnefrotice** poate fi un semn de boală glomerulară, vasculară sau interstiţială: DZ, amiloidoză, scleroza focală, nefropatia membranoasă, nefroscleroza hipertensivă sau nefrite tubulointerstiţiale; evidenţierea unei paraproteine anormale în urină sugerează mielom multiplu sau boala lanţurilor uşoare.

• Determinarea caracteristicilor biochimice, antigenice şi electroforetice ale proteinelor excretate poate oferi indicii asupra diagnosticului; compararea ratei de excreţie a $\beta_2$microglobulinei şi a albuminei ajută la diferenţierea proteinuriei glomerulare de cea tubulointerstiţială.

• Unii pacienţi secretă cantităţi anormale de proteine numai în ortostatism (proteinurie ortosatică) - aceşti pacienţi nu au leziuni glomerulare subiacente importante. Pe de altă parte, proteinuria constantă indică o afectare structurală a nefronilor.

• În stadiile mai avansate, **diferenţierea** GNC de alte cauze ce produc IRC poate fi dificilă; totuşi, **prezenţa rinichilor mici, contractaţi simetric, a proteinuriei moderate sau severe, sedimentului urinar anormal şi a unui sistem pielocaliceal normal** - sugerează GNC. Dacă nu este contraindicată, PBR este utilă pentru a defini leziunile renale şi a stabili prognosticul bolii, dar nu are valoare pentru tratament.

• **Acutizarea** unei glomerulopatii cronice este sugerată de declinul funcţiei renale, accentuarea proteinuriei şi a anormalităţilor din sumarul de urină; după tratament se poate reveni la starea funcţională anterioară sau se produce trecerea în alt stadiu al IRC.

Acutizarea unei GNC se produce intrainfecţios, fără prezenţa intervalului liber de zile ca în GNDAc.

• **Tratamentul este simptomatic** vizând profilaxia insuficienţei renale. Apariţia insuficienţei renale reclamă tratament conservator sau de supleere a funcţiei renale.

III. GLOMERULOPATII SECUNDARE

(vezi cap.IX)

IV. ALTE GLOMERULOPATII

A. GLOMERULONEFRITE MEDIATE DE ANTICORPI ANTI-MEMBRANĂ BAZALĂ GLOMERULARĂ

• **Debutul** este adesea brutal, fără prodroame.

• **Afectarea renală** este prezentă încă de la debut. Mialgiile şi simptomele gastrointestinale sunt simptome comune. Hematuria, oliguria sunt frecvente; HTA şi sindromul nefrotic apar însă rar. Lipsa prodroamelor pulmonare explică faptul că perioada medie de la debutul bolii până la stabilirea diagnosticului este mai scurtă decât în sindromul Goodpasture (2-3 săptămâni); de asemenea progresia către insuficienţă renală este mult mai rapidă (în medie 3 luni).

• **Histologic** se caracterizează prin:
- excrescenţe glomerulare;
- depozite lineare de IgG în toţi glomerulii;
- Ac antiMBG.

• **Diagnosticul pozitiv** necesită demonstrarea prezenţei de Ac antiMBG în ser şi la biopsia renală, deşi anticorpii circulanţi sunt mai rar evidenţiaţi decât în sindromul Goodpasture; 30 % din bolnavi au **test pozitiv pentru ANCA** şi pot prezenta manifestări de **vasculită sistemică**; complementul seric, ASLO sunt normale, CIC sunt absente.

B. SINDROMUL GOODPASTURE

1. Definiţie

Boală sistemică caracterizată prin atingere pulmonară manifestată de obicei prin hemoptizii, urmate în mod obişnuit de anemie feriprivă şi atingere glomerulară indusă de Ac antiMBG, cu evoluţie relativ rapidă către insuficienţă renală cronică. Etiologia este necunoscută. Patogenia este autoimună.

2. Clinic

• Apare la vârste tinere (peste 6 ani, dar sub 30 ani, media fiind 20-30 ani), fiind de 6-8 ori mai frecventă la sexul masculin decât la cel feminin. Predomină la rasa albă.

● **Debutul** este brusc cu simptome respiratorii (hemoptizie, tuse, dispnee cu tahipnee) care le preced pe cele renale cu câteva săptămâni, uneori ani de zile. Examenul obiectiv evidenţiază raluri crepitante. Afectarea respiratorie poate varia de la infiltrate pulmonare asimptomatice, decelate radiologic, la hemoragii moderate până la hemoragii fudroaiante. **Hemoptizia** este simptomul iniţial în peste 70% din cazuri; dispneea se poate asocia. Precoce, infiltratele pulmonare au aspect flu, localizate hilar şi bazal, frecvent bilaterale. În 50% din cazuri, debutul simptomelor pulmonare poate fi precedat de infecţii respiratorii cu virus gripal A_2. Prezenţa hemoptiziei este înalt corelată cu o expunere concomitentă la iritanţi pulmonari (hidrocarburi volatile, fumat). Gradul sângerării intrapulmonare poate varia de la un proces clinic silenţios detectat doar prin examene de laborator (PO_2 arterial, capacitatea de difuziune a CO_2, radiografie pulmonară) până la hemoragii pulmonare fulminante (asociate cu hipoxie profundă şi tablou clinic asemănător cu sindromul de detresă respiratorie a adultului).

● **Simptomele renale** îmbracă tabloul clinic al unei insuficienţe renale cronice rapid progresive. HTA este prezentă în 20% din cazuri.

● Asociat apar **manifestări generale** de tipul: infecţii de căi respiratorii superioare, manifestări articulare, manifestări neurologice (în cadrul vasculitei); febra este absentă în lipsa complicaţiilor infecţioase; paloare datorită anemiei feriprive (prin pierdere de sânge intrapulmonar şi prin sechestrarea eritrocitelor sub formă de hemosiderină la nivelul macrofagelor alveolare).

3. Paraclinic

a. Probe biologice

- VSH crescută;
- anemie hipocromă, microcitară;
- sideremie scăzută;
- uree, creatinină, acid uric serice crescute;
- **probe imune**: complement, ASLO normale; Ac antinucleari, crioglobuline absente;
- Ag HLA DRW2 este prezent în 85-90% din cazuri (coexistenţa cu Ag HLA B7 conferă prognostic prost legat de prezenţa de crescenturi glomerulare).
- prezenţa **autoAc antiMBG tip IgG (rar IgA)** detectaţi prin imunofluorescenţă indirectă (pozitivă în peste 90% din cazuri)şi prin reacţia ELISA (mai sensibilă), este **patognomonică** pentru diagnostic. Nivelul Ac antiMBG circulanţi nu se corelează cu amploarea afectării renale sau pulmonare.

b. Examen morfologic:

(1) Renal: aspect de GNRP tip I cu Ac antiMBG (reacţie de hipersensibilitate de tipul II)

● **Macroscopic:** rinichi de volum normal, palizi, de consistenţă crescută, suprafaţă neregulată; pe secţiune, corticala este palidă şi îngroşată.

● **Microscopie optică:**

- necroză focală şi segmentară (cea mai precoce leziune) cu depozite de fibrină în capilare;
- proliferare focală şi segmentară cu sau fără zone de necroză în cazurile mai puţin severe;
- proliferare endocapilară minimă sau absentă;
- proliferare epitelială cu formare de semilune, afectând 80-100% din glomeruli (numărul lor se corelează cu severitatea atingerii renale); evoluează în timp către fibroză;
- infiltrare glomerulară cu PMN circulante;
- celule gigante multinucleate în glomeruli şi interstiţiul renal;
- în cazul coexistenţei Ac anti MBT lezarea tubulointerstiţială poate predomina;
- în 30% din cazuri, vasele renale au modificări de vasculită, mai ales la bolnavii cu Ac anticitoplasmă neutrofile (GNRP tip IV cu Ac antiMBG şi ANCA pozitivi).

● **Imunofluorescenţă:**

- depozite lineare de IgG de-a lungul MBG;
- în 70% din cazuri depozitele au şi C3 (pattern linear);
- în 70% din cazuri există depozite lineare concomitent şi la nivelul MBT.

● **Microscopie electronică**
- absenţa depozitelor granulare de complexe imune;
- discontinuităţi în MBG cu aspect de „găuri".

(2) **Pulmonar** - aspect de **alveolită hemoragică**

● **Macroscopic** - plămâni măriţi de volum de culoare roşu închis.

● **Microscopie optică:**
- hemoragie intraalveolară;
- ruperea septurilor alveolare;
- macrofage cu hemosiderină;
- proces de scleroză colagenică şi reticulinică;
- se pot adăuga procese de vasculită.

● **Imunofluorescenţă** - depozite lineare de IgG la nivelul membranei bazale alveolare. Lezarea acestei membrane se produce printr-un mecanism similar celui renal, dar pentru ca Ac antiMBG să câştige accesul la MB alveolară este necesară o injurie preliminară (hidrocarburi volatile, fumat).

c. Examenul sputei şi al sucului gastric - evidenţiază macrofage cu hemosiderină.

d. Examenul urinii:

- **iniţial:** hematurie microscopică + proteinurie neselectivă de rang subnefrotic + cilindri hematici

- **ulterior** se adaugă semne de deteriorare rapidă a funcţiei renale (modificări de clearance, scăderea capacităţii de concentrare tubulară).

e. Examenul radiologic pulmonar - infiltrate pulmonare cu aspect difuz, flu, hiliobazal, bilateral.

f. Scintigrafia pulmonară cu Fe^{59} relevă sechestrarea Fe la nivel pulmonar.

g. Explorarea funcţională pulmonară arată, în prezenţa infiltratelor mari, scăderea volumelor respiratorii; capacitatea de difuziune a CO_2, este în creştere datorită creşterii preluării CO_2, cu întârzierea eliberării acestuia de către sângele intraalveolar.

4. Tratamentul sindromului Goodpasture

● **Simptomatic**

- **măsuri igieno-dietetice**: raţie proteică scăzută, evitarea expunerii la factori iritativi;
- transfuzii de masă eritrocitară în anemiile severe.

● **Patogenic**

- **posibilităţi:** glucocorticoizi, imunosupresoare, plasmaferează, mijloace de epurare extrarenală, transplant renal;
- **principii:**

a. Glucocorticoizii administraţi singuri (inclusiv puls-terapia) nu au demonstrat beneficii asupra funcţiei renale, dar în doze mari sunt eficace asupra leziunilor pulmonare (puls-terapia cu metilprednisolon i.v. având efecte spectaculoase asupra hemoragiei pulmonare).

b. Combinarea plasmaferezei cu steroizi şi imunosupresoare poate duce la stabilizarea şi îmbunătăţirea funcţiei renale.

c. Plasmafereza reprezintă **terapia de elecţie** pentru GN din sindromul Goodpasture; are efecte benefice şi asupra leziunilor pulmonare; scade nivelul Ac antiMBG circulanţi; **dezavantaj** = cost ridicat; **complicaţii** posibile: infecţii oportuniste, hemoragii pulmonare (secundare depleţiei de factori de coagulare).

Dacă sângerarea pulmonară este ameninţătoare de viaţă se pot face schimburi de 3-4 litri (preferabil plasmă proaspătă) o dată pe zi sau alternativ, la 2 zile; schimburile se continuă până nu se mai detectează Ac antiMBG în circulaţie (câteva săptămâni).

Concomitent se poate administra prednison 1 mg/kg/zi asociat cu ciclofosfamidă 2-3 mg/kg/zi sau azathioprină 1-2 mg/kg/zi (pentru a inhiba producţia ulterioară de Ac) cu oprirea imunosupresoarelor peste 8 săptămâni. Rezultatele terapiei sunt cu atât mai evidente cu cât aceasta este instituită mai precoce (preferabil înainte de apariţia oliguriei, a retenţiei azotate - creatinină sanguină peste 8 mg/dl - şi a crescenturilor în mai mult de 60% din glomeruli).

● Bolnavii care au **concomitent Ac antiMBG şi ANCA** sunt **refractari** la tratament.

● **Recăderile** nu se asociază cu modificări ale nivelului de Ac circulanţi; recăderile spontane la cei trataţi eficient prin plasmafereze repetate sunt rare.

● ***Monitorizarea nivelului de Ac antiMBG*** *este necesară în stabilirea frecvenţei şedinţelor de plasmafereză deoarece scopul ei este de a scădea acest nivel cât mai repede posibil* până la nedetectabil, cu menţinere prin plasmafereze intermitente sau prin terapie cu imunosupresoare.

d. Bolnavii care nu au răspuns la tratament sau la care acesta s-a instituit prea târziu şi sunt menţinuţi în viaţă prin **hemodializă** sunt adesea candidaţi la transplant renal; la aceştia, trebuie urmărit nivelul Ac circulanţi pentru a surprinde momentul optim al efectuării intervenţiei **(transplantul renal trebuie efectuat la un nivel nedetectabil de Ac circulanţi).**

e. Nefrectomia bilaterală, ca primă etapă în pregătirea transplantului renal, ar trebui rezervată:

- bolnavilor cu sindrom Goodpasture cu biopsii revelatoare pentru natura ireversibilă a bolii;
- bolnavilor a căror hemoragii pulmonare nu au răspuns la puls-terapia steroidă asociată plasmaferezei intense şi imunosupresoarelor.

Recurenţa pe grefa renală apare la 30% din bolnavi.

C. GLOMERULOPATIA IMUNOTACTOIDĂ

1. Definiţie - reprezintă o entitate clinicobiologică recunoscută doar de circa 10 ani; face parte din GN primare. **Sinonime:** GN fibrilară, glomerulopatia fibrilară nonamiloidotică, glomerulopatia amiloid-like.

2. Se **caracterizează** prin depozite ultrastructurale compuse din IgG şi C şi negative pentru coloraţia pentru amiloid cu roşu de Congo. Diferite boli sistemice se pot asocia cu asemenea depozite: amiloidoza, crioglobulinemia, paraproteinemiile, LES. Împreună cu glomerulopatia imunotactoidă, aceste entităţi formează grupul **glomerulopatiilor fibrilare.** Este necesar în practică de a diferenţia glomerulopatia imunotactoidă de celelalte GN fibrilare, întrucât primele au terapie specifică şi prognostic diferit de al glomerulopatiei imunotactoide.

Depozitele fibrilare sunt dispuse la nivelul mezangiului.

Clinic, nu se distinge prin nimic particular faţă de celelalte glomerulopatii primare.

Trasătura principală este **proteinuria între 0,3-26 g/24 ore** (sindromul nefrotic este prezent la 61% din pacienţi). Boala apare mai frecvent la bărbaţi având o vârstă medie de 44 ani. Evoluează spre IRC în peste jumătate din cazuri.

Elemente de prognostic rezervat: sexul masculin, HTA, proteinuria de rang nefrotic.

Nu există experienţe privind terapia medicamentoasă; în stadiul uremic: dializă, transplant; ca şi alte GN primare, poate recidiva la nivelul grefei.

3. Patogenie - termenul de imunotactoid a fost ales pentru a desemna orientarea organizată a depozitelor şi compoziţia lor imunoglobulinică; în mod fiziologic, Ig normale intacte nu cristalizează; în glomerulopatia imunotactoidă, capacitatea de a forma structuri microtubulare (tactoizi) sugerează că depozitele sunt compuse dintr-o substructură uniformă cu puternică atracţie intermoleculară; formarea depozitelor imunotactoide este rezultatul unor complexe imune care au o structură uniformă sau producţie anormală monoclonală de Ig cu structură anormală; acestea pot fi produse în cantităţi mici care scapă detecţiei serologice obişnuite; datorită presiunii de ultrafiltrare, aceste Ig se depozitează în glomerul de-a lungul suprafeţei de filtrare; formarea microtubulilor este similară cu tactoizii formaţi de HbS; în ultimă instanţă, proteinele globulare cristaloide formează inele ce interacţionează cu complementul şi permit structurii să se dezvolte unidirecţional.

D. BOALA MEMBRANEI BAZALE SUBŢIRI

1. Caracteristici - nefrită ereditară ce asociază: hematurie benignă familială + subţiere marcată şi difuză a MBG. Boala trebuie diferenţiată de sindromul Alport, deşi unii autori consideră BMBS o formă frustă a sindromului Alport.

MBG normală a adultului are o grosime de 310-380 nm, uşor mai mare la bărbaţi; creşte odată cu vârsta. BMBS se caracterizează prin **scăderea grosimii MBG sub 264nm.**

2. Histologic

a. MO - grade variate de proliferare celulară mezangială, creşterea matricei mezangiale; fibroză interstiţială difuză.

b. IF - trăsătura care distinge BMBS de sindromul Alport este legarea antigenului Goodpasture.

c. ME - trăsătură definitorie - subţierea MBG. Nu apar rupturi ale acestei membrane foarte subţiri, cum se întâmplă în sindromul Alport. Creşterea matricei mezangiale este determinată de faldurile membranei bazale în regiunile mezangiale.

3. Clinic - de obicei hematurie microscopică asimptomatică descoperită întâmplător; o hematurie macroscopică trebuie să atragă atenţia asupra altei afecţiuni, de obicei nefropatie IgA. Proteinuria este uşoară sau absentă. TA este normală, funcţia renală este normală.

Evoluţia este benignă, afectarea funcţiei renale apărând foarte rar; s-au evidenţiat cazuri cu evoluţie spre sindrom Alport.

4. Sumarul de urină - numărul de eritrocite în urină este între 100.000 şi 1,5 milioane/ml. Asemenea nivele în nefropatia cu IgA se însoţesc de modificări severe, crescentice şi evoluţie rapidă spre IRC; în BMBS, chiar la nivele mari ale hematuriei, leziunile la MO sunt mici. În plus, spre deosebire de toate afecţiunile glomerulare, cantitatea de cilindri hematici este invers proporţională cu intensitatea hematuriei. O altă diferenţă faţă de nefropatia IgA este şi faptul că în BMBS hematuria persistă mulţi ani fără ca funcţia renală să se deterioreze.

La gravidele cu BMBS hematuria scade în ultimele luni datorită scăderii presiunii intraglomerulare în timpul sarcinii.

O altă diferenţă între BMBS şi nefropatia IgA este cantitatea de factor 4 plachetar care este crescută în nefropatia IgA şi absentă în BMBS.

E. SINDROMUL HEMOLITIC-UREMIC (SHU)

- Anemie hemolitică (cu eritrocite fragmentate) + trombocitopenie + IRA.
- **Diferenţierea SHU-PTT (purpura trombotică trombocitopatică)** este dificilă.

Clinic - ambele au: anemie hemolitică microangiopatică, insuficienţă renală, trombocitopenie.

În PTT se adaugă febră şi atingere neurologică. Forma nonendemică a SHU se poate însoţi de afectare neurologică, ce nu apare însă în forma endemică.

Laborator - în ambele afecţiuni există ocluzie trombotică a microvascularizaţiei, îngroşarea endoteliului, necroză neinflamatorie şi îngroşarea pereţilor vasculari. În SHU predomină afectare glomerulară, în PTT predomină afectare arterială, dar nici aceasta nu este o regulă, existând excepţii.

Atât mecanismul patogenic, cât şi tratamentul (plasmă proaspătă, plasmafereză, exsanguinotransfuzie) sunt identice pentru ambele.

1. Clasificarea SHU-PTT

a. SHU tipic infantil

- apare la copii, prodrom diareic, debut acut; epidemii de vară în zone endemice; are prognostic bun;
- predomină afectarea glomerulară cu microangiopatie trombotică;
- agent etiologic posibil infecţios (verotoxina);
- tratament suportiv (dializă, transfuzii de sânge).

b. SHU asociat neuraminidazei

- apare la copii sau adulţi fără prodrom, în infecţii cu pneumococi, clostridium sau alte microorganisme producătoare de neuraminidază; prognostic rezervat;
- predomină microtromboza vasculară;

- etiologie: organisme producătoare de neuraminidază;
- tratament suportiv.

c. SHU asociat cu Shigella

- afectează copiii: diaree severă, fără perioadă de latenţă;
- afectare glomerulară, necroză corticală;
- fiziopatologie necunoscută: endotoxine?, toxina shiga?, complexe imune?;
- tratament suportiv.

d. SHU asociat cu deficienţă de prostaciclină

- fără prodrom sau cu infecţie de căi respiratorii superioare;
- predomină afectarea vasculară;
- factori implicaţi: inhibarea producţie de prostaciclină, absenţa de factori stimulatori ai prostaciclinei, degradare rapidă a ei, agregare intravasculară a trombocitelor;
- tratament: plasmafereză, plasmă proaspătă.

e. SHU cu factori de agregare plachetară prezenţi

- copii mari, adulţi, prodrom gripal, poate avea agregare familială, pot apărea recurenţe; prognostic rezervat;
- afectare predominant vasculară;
- factori implicaţi: factori de agregare plachetară prezenţi în plasmă, complexe imune ce stimulează agregarea plachetară, absenţa inhibitorilor agregării plachetare, multimeri anormali de factor VIII;
- tratament: plasmafereză, plasmă proaspătă.

f. SHU sporadic cu toxine endoteliale

- sunt afectaţi adulţii: prognostic rezervat;
- patogenie necunoscută;
- anticorpi antiendoteliali implicaţi, toxine endoteliale;
- tratament: plasmafereză.

g. SHU sporadic hipocomplementemic + factor nefritic C3 prezent

- apare la copii/adulţi, fără prodrom, agregare familială, pot surveni recurenţe;
- anatomopatologic: afectare endotelială severă, depozite de C3;
- patogenie necunoscută;
- tratament nespecific, plasmafereză?

h. PTT (suprapusă peste SHU sporadic)

- apare la toate vârstele, debut lent, cu sau fără prodrom gripal, febră, semne neurologice, prognostic prost;
- afectare predominant vasculară;
- mecanisme: deficit de prostaglandine, factori de agregare plachetară, anticorpi antiendoteliali;
- tratament: plasmafereză, plasmă proaspătă.

2. Epidemiologie

SHU este cea mai frecventă cauză de IRA la preşcolari şi şcolari. Este endemic în Argentina, nordul Africii, unele regiuni din SUA. Are frecvenţa maximă la copii sub 5 ani; este mai frecvent la sexul feminin şi la rasa albă. Afectează rar adulţii, fiind mai frecventă la femei, în special gravide, femei tratate cu anticoncepţionale orale sau în asociere cu boli renale preexistente sau neoplazii.

3. Etiologie

a. Infecţioasă (în forma tipică a SHU):

- **virală:** Coxsackie, ECHO, adenovirusuri.
- **bacteriană:**
  - în formele diareice ale SHU - E. Coli, tulpinile producătoare de Verotoxin (Shiga-toxin), Shigella dysenteriae, Salmonella typhi, Yersinia, Campylobacter;
  - în formele nondiareice: Streptococcus pneumoniae producător de neuraminidază.

Între SHU ce complică shigeloza şi SHU idiopatic există diferenţe importante clinice şi paraclinice.

b. Noninfecţioasă
- contraceptive orale ce conţin estrogeni;
- mytomicina C;
- ciclosporina A;
- iradiere.

Cauzele noninfecţioase ale SHU sunt implicate în special la adulţi, iar tabloul clinic poate fi incomplet sau atipic.

c. SHU familiale

Prezintă frecvenţă crescută; se pot diferenţia 4 tipuri:

(1) Tipul A
- debutul SHU survine la mai mulţi membri ai unei familii la interval de câteva zile-săptămâni unul de altul;
- apare de obicei în zonele cu endemie de SHU;
- debutul este cu prodrom diareic;
- prognostic bun;
- etiologia pare a fi infecţioasă.

(2) Tipul B
- sunt afectaţi mai mulţi membri ai unei familii la interval de 1 an (uneori până la 10 ani unul de altul)
- apare în zone nonendemice;
- nu există prodrom diareic;
- recurenţe frecvente, mortalitate mare;
- există o predispoziţie genetică ce se transmite autosomal recesiv.

(3) Tipul C
- transmitere autosomal dominantă;
- afectează în special adolescenţi şi adulţi, cu frecvenţă egală pe sexe;
- prognostic foarte rezervat (90 % mor, 10% evoluează către IRC);
- se asociază cu hipocomplementemie şi deficit al unui factor plasmatic ce stimulează activitatea prostaciclinei vasculare.

(4) Tipul D
- apare la gemeni, debutând la interval de câteva zile unul de altul;
- nu poate fi încadrat în celelalte tipuri, nu se ştie dacă este dobândit sau congenital.

SHU poate amplifica diverse afecţiuni glomerulare:
- SN congenital;
- GN membranoasă idiopatică;
- GN mezangiocapilară;
- SN corticodependent;
- SN din glomeruloscleroza focală şi segmentară;
- purpura Henoch-Schönlein.

4. Patogenia SHU

a. Caracteristicile histologice comune ale SHU şi PTT sunt:
- depozite de fibrină cu sau fără ocluzia trombotică a microvascularizaţiei;
- îngroşarea celulelor endoteliale;
- necroză neinflamatorie a peretelui vascular.

Complexul sânge-endoteliu este reglat de o serie de factori care previn activarea cascadei coagulării sau lezarea celulelor sanguine în timpul trecerii lor prin microcirculaţie. SHU poate fi considerat expresia insuficienţei sau dereglării acestor factori reglatori, ducând în final la tromboză şi ocluzia microcirculaţiei.

b. Procesul poate fi iniţiat prin unul din următoarele **mecanisme**:

(1) Activarea coagulării;

(2) Activarea plachetară;

(3) Lezare endotelială;

(4) Lezare primară a eritrocitelor.

(1) Activarea coagulării

Prezenţa de fibrină şi trombocite în microtrombuşi este secundară activării plachetare. Testele de coagulare sunt normale sau uşor modificate, turn-overul fibrinogenului şi plasminogenului este normal, produşii de degradare ai fibrinei sunt crescuţi în ser. Dovada lezării endoteliale (ca mecanism primar) este creşterea acută a antigenelor factorului von Willebrand în ser. Lezarea alterează sinteza factorului von Willebrand.

(2) Lezarea endotelială

Celulele endoteliale sunt edematiate, separate de membrana bazală; alături de proliferare endotelială, aceste modificări arată o activitate metabolică crescută. Activitatea fibrinolitică lipseşte în vasele sanguine lezate, ceea ce sugerează că defectul este secundar lezării locale a endoteliului. Factorii care iniţiază leziunea endoteliului pot fi mecanici, imunologici, infecţioşi, chimici sau toxici.

Microorganismele pot leza endoteliul fie **direct,** fie prin intermediul toxinelor (verotoxina unor tulpini de E.Coli, neuroaminidaza produsă de streptococcus pneumoniae), fie **prin activarea complementului** (în aceste cazuri C3 este scăzut), fie prin **activarea neutrofilelor.**

O importanţă deosebită în patogeneza SHU o are interacţiunea dintre endoteliul vascular şi trombocite. La nivelul vaselor sanguine, celulele endoteliale sunt aşezate într-un strat care asigură o suprafaţă nontrombogenică. Această proprietate se datorează prezenţei glicozaminoglicanilor anionici şi a acidului sialic la suprafaţa luminală, precum şi datorită alfa-2-globulinei şi activatorului plasminogenului. La acest nivel se produc şi factorul von Willebrand, angiotensina, enzima de conversie a angiotensinei. Substanţele vasoactive ($PGF_{2\alpha}$, serotonina, nucleotide adenozinice, histamina) sunt inactivate de celulele endoteliale, iar prostaciclina (PGI_2) este produsă şi eliberată la acest nivel. PGI_2 este vasodilatatoare şi inhibitoare a agregării plachetare. În trombocite, acidul arahidonic este metabolizat în tromboxan A2 de către tromboxan-sintetază; el este vasoconstrictor şi stimulează agregarea plachetară.

În patogeneza SHU pare a fi implicat un **dezechilibru** între aceste 2 sisteme. La aceşti bolnavi există o **deficienţă de PGI_2** care poate fi secundară:

- lipsei de factori stimulatori;
- inhibării producţiei de PGI_2;
- degradării excesive a PGI_2;
- scăderii producţiei de PGI_2.

(3) Activarea plachetară

Există o serie de mecanisme care ar putea explica **trombocitopenia** din SHU:

- factori stimulatori ai agregării plachetare;
- eliberarea de factori trombin-like;
- complexe imune;
- deficit de factori inhibitori ai agregării plachetare.

Trombocitele activate secretă beta tromboglobulină şi factor 4 plachetar; creşterea nivelului seric al acestor proteine specifice, în timpul fazei acute, participă, în parte, la scăderea RFG. Trombocitele activate sunt depleţionate de nucleotide, serotonină, răspunsul lor agregant este alterat; nu răspund la adrenalină şi acid arahidonic, răspund slab la ADP şi colagen.

(4) Leucocitoza

Este adesea prezentă la pacienţii cu SHU postdiareic; în formele atipice ale SHU, leucocitele sunt normale. La nivel glomerular, în SHU s-a evidenţiat prezenţa de leucocite. Leucocitele în SHU au funcţie alterată. După lezarea endotelială, ele aderă, alături de trombocite de peretele vascular. Leucocitele fixate de celulele endoteliale eliberează elastază care inhibă producţia trombin-indusă de prostaciclină şi mediază desprinderea celulelor endoteliale de MB prin degradarea fibronectinei.

(5) Anemia hemolitică

Anemia hemolitică din SHU se datorează, în parte, fragmentării eritrocitelor la trecerea prin vasele mici obstruate parţial de fibrină sau trombocite - aşa numita **anemie hemolitică microangiopatică.**

Anemia nu poate fi însă explicată numai de hemoliza microangiopatică, intervenind şi alţi factori adiţionali. Astfel există pacienţi cu azotemie minimă şi anemie severă şi invers, pacienţi cu afectare renală severă şi fără anemie. Acest lucru a dus la concluzia că şi **alţi factori** contribuie la lezarea eritrocitelor în SHU:

- lipide peroxidate ce produc hemoliza;
- deficit seric de alfa tocoferol;
- scăderea dismutazei eritrocitare creşte susceptibilitatea eritrocitelor la hemoliza oxidativă.

5. Clinica SHU

Tabloul clinic tipic este al SHU endemic, postdiareic. Forma sporadică nondiareică are câteva caractere distincte de prima formă.

a. Faza prodromală

Perioada de stare poate fi precedată cu zile-săptămâni de diaree, frecvent sanguinolentă, însoţită de vărsături, crampe abdominale, greaţă, febră, faringită, coriză. Faza prodromală nu este foarte severă şi adesea bolnavii nu sunt spitalizaţi. De obicei între diareea prodromală şi faza de stare (de debut al SHU) există o perioadă de latenţă de câteva zile.

În SHU sporadic, prodromul este de tip gripal sau lipseşte.

b. Faza de stare (faza acută a SHU)

Debutează brusc; copilul prezintă paloare, iritabilitate, nelinişte psihomotorie, deshidratare. Diureza se reduce (poate fi mascată la sugari de scaune apoase). Mai frecvent decât deshidratarea (dacă vărsăturile şi diareea nu sunt severe) apar semne de hiperhidratare cu edeme, HTA, insuficienţă cardiacă.

(1) Anemia

- este trăsătura principală a tabloului clinic;
- se datorează **hemolizei,** cu scăderea rapidă a Hb la 4-5 g/dl în câteva ore;
- în primele 2 săptămâni de boală apar episoade repetate de hemoliză;
- **diagnosticul pozitiv** se pune prin evidenţierea eritrocitelor fragmentate (schizocite);
- severitatea anemiei nu se corelează cu gradul afectării renale.

(2) IRA şi HTA

IRA se dezvoltă simultan cu debutul anemiei. De obicei există anurie. Rar apare hematurie macroscopică. Oliguria şi anuria pot persista până la 6-8 săptămâni (medie 10-12 zile). Odată reluată diureza, se poate renunţa la dializă. Complicaţiile IRA (hiperkalemia, acidoza metabolică, hiperhidratarea, HTA, EPA) se dezvoltă rapid datorită asocierii dintre hemoliză şi catabolism.

HTA apare la o treime din bolnavi; se poate datora fie hiperhidratării, fie este renin mediată. Este un factor agravant al evoluţiei; creşte hemoliza şi se poate complica cu encefalopatie, IVS.

La pacienţii cu SHU nondiareică, IRA se instalează treptat, HTA este severă şi evoluţia este rapid progresivă către pierderea funcţiei renale.

(3) Trombocitopenia şi sângerările

Trombocitele sunt scăzute în faza de stare; scăderea este de scurtă durată, ulterior numărul trombocitelor se normalizează. Frecvent apar peteşii, dar rar sângerare francă, în special gastrointestinală.

(4) Simptome gastrointestinale

Diareea din faza prodromală este de obicei uşoară. În cazurile severe se poate asocia cu ileus, distensie abdominală, sângerări rectale, perforaţii. **Tardiv** pot apare complicaţii severe: prolaps rectal, gangrenă intestinală, megacolon toxic, stricturi colonice şi ileale.

(5) Hepatic - hepatomegalie, icter moderat - în cadrul insuficienţei cardiace şi hiperhidratării.

(6) Afectarea neurologică

Este de obicei uşoară: somnolenţă, iritabilitate, tremor, ataxie. La o treime din pacienţi afectarea este mai severă: comă, convulsii, edem cerebral, rigiditate de decerebrare. Se datorează hiponatremiei, uremiei, hipocalcemiei, HTA sau microangiopatiei vaselor cerebrale cu infarct, tromboză sau hemoragie cerebrală. De obicei recuperarea este totală; rar rămân sechele.

(7) Afectarea cardiacă şi respiratorie

Secundar hiperhidratării, anemiei, tulburărilor electrolitice, HTA poate apărea disfuncţie miocardică cu EPA şi insuficienţă respiratorie. Rar afectarea respiratorie şi cea miocardică se datorează afectării microvascularizaţiei miocardului şi plămânului.

(8) Altele: DZ, pancreatită, rabdomioliză acută.

6. Laborator

a. Hematologic

- anemie cu eritrocite fragmentate, cu forme bizare;
- reticulocitoză între 2-20 %;
- scăderea haptoglobinei serice;
- test Coombs negativ;
- fragilitatea osmotică şi activitatea enzimelor eritrocitare sunt normale;
- biliribina serică este normală în ciuda severităţii şi rapidităţii hemolizei;
- numărul de trombocite este scăzut pe o perioadă scurtă; ulterior poate apărea trombocitoză reactivă;
- leucocitoză care durează câteva zile;
- teste de coagulare normale.

b. Biochimic

- creşterea în ser a ureei, creatininei, acidului uric, fosfaţilor, lipidelor;
- scăderea Na seric şi a bicarbonatului seric;
- scăderea Ca şi albuminelor serice;
- K seric crescut la anurici;
- LDH este crescut, reflectând procesul hemolitic.

c. Examen de urină - hematurie microscopică (rar macro), cilindrii eritrocitari, proteinurie până la câteva grame/zi.

d. Radiologic

Rinichi crescuţi în dimensiuni; **tardiv**: cicatrici renale cu scăderea volumului renal; prezenţa cicatricilor din faza acută este de prognostic nefavorabil.

TC: edem cerebral difuz, infarctizări de vase mari, infarcte mici multiple, difuze, hemoragii multiple.

Radioscopia gastroduodenală: defecte de umplere, edem al mucoasei.

7. Anatomie patologică

a. Trăsătura principală: microangiopatia de la nivelul capilarelor glomerulare, caracterizată prin îngroşarea peretelui capilar cu îngustarea consecutivă a lumenului evidenţiabile în **microscopia electronică.** Stratul endotelial este tumefiat şi se detaşează de MBG. În spaţiul subendotelial se acumulează material granular, eozinofilic, PAS pozitiv. Datorită desprinderii endoteliului şi edematţierii endoteliale, lumenul capilar are calibru scăzut şi este virtual ocluzionat; la acest nivel pot fi prinse în „capcană“eritrocitele; în lumenul capilar apar agregate de fibrină.

Celulele epiteliale sunt edematţiate şi se pot desprinde, ajungând în spaţiul urinar; afectarea este direct proporţională cu cea a straturilor subiacente.

Mezangiul este lărgit, cu creşterea activităţii fagocitare şi mitotice şi a numărului celulelor mezangiale.

b. Modificările extraglomerulare: inflamaţie interstiţială, edem, necroză şi atrofie tubulară, hemoragii, fibroză. Rar apare necroză corticală.

c. Afectarea arterială extraglomerulară poate predomina uneori. Arteriolele şi arterele interlobare prezintă edematţiere endotelială şi tromboză cu ischemie şi modificări necrotice în glomerulii subiacenţi. Poate apărea infarct glomerular sau lobular, cu dilatarea şi congestia capilarelor. Uneori se pot desprinde lobuli necrotici care apar în urină. Alteori: crescenturi, colaps glomerular, cicatrici, hialinizare totală.

d. Leziunile extrarenale constau în leziuni microtrombotice în SNC, cord, plămân. În plus, la nivelul SNC: edem, hemoragii subdurale, necroză celulară. La nivel tractului intestinal: ocluzii trombotice ale vaselor mezenterice. Leziunile extrarenale sunt mai frecvente în PTT şi SHU atipic, sporadic.

În **imunofluorescenţă**, de-a lungul capilarelor glomerulare şi în peretele arteriolelor renale există cantităţi variabile de fibrină şi fibrinogen. Uneori în mezangiu există IgM şi C3.

8. Prognostic

Indiferent de aspectul iniţial al tabloului clinic, pacienţii trebuie **evaluaţi zilnic,** întrucât evoluţia poate fi variabilă.

● **Factori de prognostic rezervat** sunt:
- vârstă > 9 ani;
- antecedente familiale de SHU;
- prodrom gripal;
- anurie > 14 zile;
- afectare predominant vasculară;
- gangrenă intestinală;
- infecţie pneumococică;
- recurenţă.

● **Factori de prognostic favorabil:**
- vârstă < 7 ani;
- debut în cursul verii;
- prodrom diareic;
- leziuni predominant glomerulare;
- lipsa fazei anurice.

9. Tratament

Mecanismul patogenic fiind incomplet cunoscut, tratamentul este dificil: anticoagulantele nu pot fi folosite în prezenţa unor teste de coagulare normale; imunosupresoarele nu pot fi folosite pentru că nu este demonstrat un mecanism imun. În forma tipică rata de remisiune spontană a bolii este destul de mare. În ciuda lipsei de tratament specific, boala are, în multe cazuri, evoluţie bună numai cu tratament simptomatic. Decesul poate să apară în faza precoce a bolii, înainte de tratarea HTA, uremiei, anemiei. În forma atipică, sporadică şi în formele familiale, prognosticul este prost, tratamentul ineficient.

a. Măsuri generale

Este necesar tratamentul prompt al IRA, HTA, tulburărilor electrolitice, corecţia anemiei. Administrarea intempestivă de lichide sau sânge când oliguria este de cauză prerenală poate duce la hiponatremie, EPA, HTA.

Trombocitopenia poate necesita transfuzii cu trombocite. În prezenţa asocierii anemiei cu dezechilibre electrolitice, pot surveni aritmii.

Când bolnavul devine oliguric este necesară instituirea precoce a **HD** sau **DP**, pentru a preveni complicaţiile. Controlul volumului extracelular prin HD permite administrarea repetată de transfuzii de sânge, minimalizând riscul hiperhidratării.

HTA persistentă după aducerea la greutatea „uscată"este **renin-dependentă** şi necesită tratament medicamentos.

În formele asociate cu diaree şi afectare gastrointestinală severă cu ileus este necesară alimentare i.v. sau/şi pe sondă enterală.

În cazul afectării SNC este necesară scăderea presiunii intracraniene prin hiperventilaţie, manitol, depleţie volemică.

b. Tratament specific

(1) Forma tipică endemică de SHU

Practic terapia specifică este **inexistentă;** orice măsură de tratament (anticoagulante, antiagregante plachetare, plasmă proaspătă, plasmafereză, fibrinolitice) este dificil de apreciat datorită evoluţiei spontane spre remisiune în majoritatea cazurilor.

(2) Forma sporadică de SHU necesită tratament **agresiv** pentru că evoluţia spontană este severă:
- **plasmă proaspătă** 10-20 ml/kg, 2-3 zile;
- HD dacă există hiperhidratare;

- dacă se evidenţiază inhibitori ai producţiei de PGI_2 sau factori agreganţi plachetari este necesară **plasmafereză** cu volum de 2 ori volumul plasmatic al copilului (200-500 ml la fiecare schimb), zilnic, 5-7 zile sau până apare remisiunea.

Transplant: recurenţa poate apărea în formele atipice.

F. SINDROMUL ALPORT

1. Definiţie

Sindromul Alport este o boală cu afectare renală invariabilă, frecvent cu atingere otică şi rareori cu interesare oculară.

Transmiterea **autosomal dominantă** este mai frecventă şi se asociază cu trombocitopatie; transmiterea **autosomal recesivă** este mai rară.

2. Forme

Se descriu 2 forme: juvenilă şi a adultului.

Diferenţierea dintre ele este fundamentală. Insuficienţa renală survine la vârste apropiate la toţi pacienţii homozigoţi în aceeaşi familie, dar este diferită în rest. Uremia survine în general în copilărie sau adolescenţă, alteori în decada 3-4. Insuficienţa renală apărută în copilărie defineşte forma juvenilă de boală, iar instalarea la maturitate a uremiei descrie forma adultă.

Manifestările extrarenale sunt mai pregnante în forma juvenilă.

3. Transmiterea este X-linkată, cu defectul localizat pe cromozomul Xq22, în porţiunea care codifică lanţul alfa5 al colagenului de tip IV (mutaţie a genei codificatoare COL4A5). Erorile includ mutaţii punctuale, deleţii şi altele. Deleţia determină afectare renală şi auditivă mai severă. Mutaţia punctuală care înlocuieşte cistina cu serina determină pierderea completă a auzului.

4. Imunochimie

MBG a pacienţilor cu sindrom Alport prezintă un defect de structură (lipsa unui component). După transplantare, 10% din pacienţi dezvoltă nefrită cu Ac antiMBG, probabil datorită faptului că toleranţa faţă de acest Ag normal nu a fost indusă. Ac antiMBG care se dezvoltă după transplantare sunt heterogeni. Antigenul Alport este un monomer de 26 kDa care aparţine aparent de lanţul $\alpha 3$ (IV) al colagenului de tip IV. Recurenţele sunt frecvente, dar nu inevitabile după retransplantare.

5. Histologie

a. MO: la copii biopsia renală este normală. Pot fi prezenţi glomeruli cu aspect fetal. Pe măsura progresiunii bolii, apar celule spumoase tubulare şi interstiţiale, fără specificitate pentru boală. Se dezvoltă **scleroză glomerulară progresivă** şi **cicatrici interstiţiale**. Imunofluorescenţa este negativă sau oferă date nespecifice - depuneri mezangiale granu*lare de C3 şi IgM. Pe măsură ce se instalează scleroza segmentară apar depozite de IgM,* C3, properdină şi C4.

b. ME: oferă datele caracteristice bolii.

MBG este mult şi neuniform îngroşată (de 2-3 ori peste normal), aşezată în straturi neregulate, cu depuneri de granule electronodense (diametru de 40 nm). În cazurile floride de boală, lamele MB se ramifică şi se reunesc ulterior, alcătuind imaginea de "plasă". Pereţii capilarelor sunt afectaţi, cu fuziunea proceselor podocitare, uneori extensivă, chiar în absenţa proteinuriei severe. Anomaliile ultrastructurale evoluează mult mai rapid în forma juvenilă a bolii. Precoce în evoluţia bolii, îngustarea MBG poate fi unica anomalie vizibilă. Frecvent pretează la confuzie cu boala MBG subţiri (hematurie familială benignă). La pacienţii de sex masculin lipseşte frecvent reactivitatea cu autoAc umani antiMBG sau cu Ac monoclonali antiAg Goodpasture, care recunoaşte epitopi asociaţi cu domeniul necolagenic al lanţului alfa3 al colagenului IV.Determinarea poate fi utilă în cazurile în care ME oferă date incerte.

6. Clinic

a. Renal - hematurie microscopică persistentă, încă de la naştere; se accentuează la febră sau efort; mai frecventă în forma juvenilă. 99% din pacienţii heterozigoţi de sex feminin cu

forma adultă au hematurie microscopică. Eritrocitele din urină sunt dismorfice, frecvent apar cilindri eritrocitari.

Proteinuria este variabilă.

Băieţii homozigoţi evoluează invariabil spre IRC.

La homozigoţii de sex feminin, afectarea este mai puţin severă, 20% dezvoltă IRC, de obicei după 50 ani.

b. Surditatea - este frecventă; unii autori neagă sindromul Alport în absenţa surdităţii familiale. Nefrita X-linkată poate apărea în familii fără deficit de auz evident.

Aşteptarea instalării surdităţii întârzie diagnosticul.

În forma juvenilă, pierderea auzului apare la toţi băieţii homozigoţi şi frecvent la fetele heterozigote cu formă severă a bolii.

În forma adultă, deficitul de auz nu este evident până la 20 ani, dar progresia surdităţii se accentuează treptat până spre 40 ani.

c. Afectarea oculară - frecventă în forma juvenilă

Miopia, cataracta, arcus juvenilis - nu au specificitate pentru diagnostic.

Diagnosticul poate fi sugerat de lenticonus anterior şi de exsudatele retiniene.

Lenticonus anterior - denumeşte protruzia suprafeţei anterioare a lentilelor ochiului, datorată laxităţii colagenului tip IV care formează capsula lentilei anterioare. Neregularităţile secundare ale suprafeţei lentilei determină o eroare necorectabilă de refracţie. Retina nu poate fi examinată prin oftalmoscop; cu lentile puternice, lenticonus-ul apare prin pupila dilatată ca "o picătură de ulei" centrală.

"Exsudatele" retiniene sunt mici pete albe sau galbene situate în jurul maculei sau în periferia retinei, dificil de diferenţiat de exsudate.

d. Leiomiomatoza este frecventă, cu localizare esofagiană şi genitală (la femei); formaţiuni multiple şi voluminoase. La aceste familii există o deleţie la capătul 5` al genei COL4A5 care se poate extinde la gena COL4A6.

7. Diagnostic - hematurie microscopică la mai mulţi membri ai familiei, asociată cu istoric de agregare familială a IRC la rudele de sex masculin; necesită biopsie cu modificări sugestive la ME, atât la pacient, cât şi la o rudă.

Se suspectează sindrom Alport la orice pacient cu hematurie inexplicabilă, glomerulopatie sau insuficienţă renală. Surditatea este necesară, dar nu suficientă pentru diagnostic.

8. Tratament - nu există tratament specific.

Se aplică măsurile generale de întârziere a progresiunii insuficienţei renale, controlul HTA, eventual restricţie proteică moderată. Leziunile retiniene nu afectează vederea şi nu necesită terapie. Lenticonus şi cataracta nu se corectează cu ochelari sau lentile de contact; este necesară îndepărtarea lentilelor cu reimplantare de lentile intraoculare, cu efect satisfăcător.

9. Sindromul Alport cu trombocitopatie (sindromul Epstein)

Variantă de sindrom Alport cu transmitere **autosomal dominantă**, asociază trombocitopatie cu surditate severă şi insuficienţă renală la ambele sexe. Plachetele sanguine sunt mult mai mari decât normal, cu tendinţă la sângerări. Uneori se descriu incluzii intraleucocitare (granule Fechtner).

10. Sindromul Alport cu transmitere autosomal recesivă

Copiii care dezvoltă afectare renală severă înainte de 10 ani au mutaţii homozigote ale genei care codifică lanţul $\alpha 3$ al colagenului de tip IV. Afectarea este egală la ambele sexe. Rudele heterozigote pot avea hematurie.

G. SINDROMUL NAIL - PATELLA (ONICOOSTEODISPLAZIA EREDITARĂ)

Este o boală genetică rară care asociază afectare renală şi osoasă.

1. Renal - proteinurie, sindrom nefrotic şi, rareori, insuficienţă renală.

2. Transmitere autosomal dominantă, strâns legată de antigenele de grup ABO eritrocitare. Gena este situată pe capătul distal al braţului lung al cromozomului 9 (9q34). Ambele sexe sunt afectate în mod egal. Leziunea biochimică responsabilă nu este cunoscută.

3. Clinic

- unghii hipoplastice sau displastice;
- rotule de dimensiuni reduse, uneori absente;
- anomalii ale articulaţiei cotului;
- pinteni osoşi care se proiectează posterior din aripile iliace;
- heterocromia irisului;
- fără defecte în funcţionarea SNC.

Cea mai comună manifestare renală a sindromului este proteinuria nonnefrotică asociată cu microhematurie. La aproape jumătate din cazuri proteinuria este diagnosticată până la adolescenţă. Sindromul nefrotic şi IRC apar la 10% din cazuri, în copilărie. Proteinuria este neselectivă, iar HTA este uşoară. Complementul seric este normal.

4. Leziuni histologice

MO: modificări nespecifice, cu glomerulosclerozăă focală şi segmentară, îngroşare focală a pereţilor capilari, hipercelularitate mezangială.

IF: depozite glomerulare nespecifice focale şi segmentare de IgM şi C3.

ME: leziunea caracteristică constă în rarefacţia localizată a MBG cu depozite intramembranoase cu aspectul şi periodicitatea colagenului matur. Histochimic a fost determinat colagen tip I, III şi VI. Uneori MBG este deficientă în antigene structurale normale.

5. Evoluţie. Tratament

Frecvent evoluţia este benignă. Cei cu proteinurie de rang nefrotic pot dezvolta IRC.

Nu există tratament specific.

Pacienţii sunt candidaţi ideali pentru TR, deoarece nu sunt descrise cazuri de recurenţă sau de boală cu Ac antiMBG postTR.

H. OSTEOLIZA EREDITARĂ CU NEFROPATIE

Se caracterizează prin apariţia unei inflamaţii acute a articulaţiei coatelor. Ulterior, scleroza progresivă şi liza oaselor interesate duce la deformări articulare severe. În evoluţie survin HTA, GNC progresivă cu sindrom nefrotic şi amiloidoză.

I. DEFICIENŢA DE LECITIN - COLESTEROL ACILTRANSFERAZĂ

1. Definiţie

Afecţiune autosomal recesivă determinată de un defect al braţului lung al cromozomului 16, cu deficienţă a enzimei lecitin- colesterol aciltransferaza. Enzima catalizează conversia lecitinei şi colesterolului la lizolecitină şi esteri de colesterol.

2. Paraclinic, nivele crescute de colesterol neesterificat şi de lecitină şi nivele reduse de esteri de colesterol şi lizolecitină. Hipertrigliceridemia şi electroforeza lipoproteinelor arată lipsa benzilor pre-β şi pre-α_1.

Măduva osoasă conţine histiocite albastru marin. Evoluează cu hiperuricemie şi ateroscleroză precoce. Frecvent titruri foarte înalte de ASLO (> 50000 uTodd/ml) la determinarea cu eritrocite de oaie şi valori normale la eritrocite de iepure.

3. Clinic: depozite lipidice la nivel corneean, anemie normocromă, normocitară cu celule "în ţintă" (prin hemoliză şi eritropoieză inadecvată) şi uneori splenomegalie.

Renal: hematurie, proteinurie, insuficienţă renală lent progresivă.

4. Leziunea renală constă din celule endoteliale spumoase în glomeruli, fibroză progresivă şi hialinizare a capilarelor glomerulare.

5. Tratament

Infuziile de plasmă au efect tranzitor în defectul enzimatic; se recomandă o dietă săracă în grăsimi. Transplantul renal este soluţia satisfăcătoare pentru IRC, dar nu corectează defectul enzimatic.

J. BOALA FABRY (DEFICIENŢA DE ALFA - GALACTOZIDAZĂ A)

1. Definiţie

Sinonim - angiokeratoma corporis difusum. Este o eroare înnăscută de metabolism: deficitul de α-galactozidază determină acumulare de sfingolipide neutre. Forma X-linkată apare la 1 din 40000 pacienţi de sex masculin, mai frecvent la rasa albă.

2. Genetica - gena care codifică α-galactozidaza se află pe cromozomul 22 (Xq22). Anomaliile cromozomiale pot fi variate.

3. Defectul enzimatic

Alfa-galactozidaza este o enzimă lizozomală care hidrolizează glicosfingolipidele neutre cu reziduuri terminale α-galactoză. În absenţa enzimei se acumulează sfingolipide, în special globotriaosylceramide (ceramide trihexozid).

4. Histologic - la nivelul rinichilor, glicolipidele se acumulează în vasele de sânge, glomeruli şi celulele muşchiului neted vascular, şi, în măsură mai mică, în epiteliul tubular.

MO: depunere lipidică în endoteliul vascular şi în celulele epiteliale viscerale glomerulare (celule spumoase). Se produce nefroscleroză.

ME: incluzii grupate dense, plate, osmiofile (corpi zebraţi sau mielinici) în lizozomii celulelor tubulare, glomerulare şi vasculare.

5. Clinic - manifestările derivă din depunerea de ceramid în endoteliul vascular din piele, nervi, cord, creier şi rinichi.

- angiokeratoame cutanate; durere intensă, parestezii şi hipohidroză;
- ischemie cardiacă şi cerebrală +/- infarct;
- insuficienţă renală progresivă.

Heterozigoţii de sex feminin sunt afectaţi mai puţin sever, dar prezintă toate caracteristicile bolii. Speranţa de viaţă este cvasinormală la femei, dar bărbaţii mor înainte de 50 ani prin insuficienţă renală.

Homozigoţii de sex masculin prezintă crize dureroase ale membrelor cu durata de ore - zile, care apar intermitent şi pot fi precipitate de stress sau modificări de climă. Leziuni corneene (cornea vericillata) apar frecvent, identice cu cele din toxicitatea amiodaronei.

Cea mai precoce manifestare renală este defectul de concentrare. Proteinuria se instalează după 30 ani; IRC apare în decada 6. HTA se instalează tardiv. Sedimentul conţine hematii, celule tubulare renale, cilindri, lipide, corpi grăsoşi; în urină la ME se observă corpi mielinici identici cu cei din lizozomii celulelor tubulare.

6. Diagnostic

Biposia de piele, examinarea urinei cu microscopie polarizată, BPR examinată la ME confirmă diagnosticul. Determinarea plasmatică a alfa-galactozidazei arată valori mult reduse sau absenţa enzimei; poate lipsi şi din leucocite.

Manifestările clinice sunt mai atenuate la femeile heterozigote comparativ cu pacienţii homozigoţi de sex masculin.

7. Tratament - nu există. Terapie standard a insuficienţei renale. Crizele dureroase beneficiază de fenitoin şi carbamazepină.

K. LIPODISTROFIA PARŢIALĂ

Sinonim - boala Barraquer-Simons

1. Caracteristic - pierderea ţesutului gras subcutanat la nivelul feţei, membrelor superioare şi trunchi, dar cu distribuţie normală în rest. Afectarea este mai frecventă la sexul feminin.

2. Debutul este în copilărie sau adolescenţă. Poate apărea după o boală infecţioasă.

Unii pacienţi dezvoltă diabet zaharat tip I sau II, hepatomegalie, hiperpigmentaţie, hiperlipidemie, hirsutism, acantosis nigricans.

Se asociază cu GN membranoproliferativă şi hipocomplementemie. C3 seric este scăzut, dar C1q, C4 şi C2 sunt normale. Aceşti pacienţi au nivele circulante crescute de Ac IgG faţă de enzima de conversie a C3 a căii alterne de activare a complementului.

3. Leziunea cea mai frecventă este GN membranoproliferativă tip II (sau boala depozitelor dense). Unele cazuri prezintă GNMP tip I. Este posibilă hipocomplementemia fără afectare glomerulară evidentă.

4. Biopsia - boala depozitelor dense.

Legătura dintre lipodistrofie şi afectarea glomerulară este necunoscută. Hipocomplementemia predispune la GN prin alterarea mecanismelor de apărare în controlul infecţiilor cronice sau prin interferarea mecanismelor normale de clearance al complexelor imune.

L. GLOMERULONEFRITA CU COLAGEN TIP III (GN COLAGENOFIBROTICĂ)

1. Debutul cu proteinurie de rang nefrotic, hematurie, HTA, anemie. Funcţia renală se deteriorează progresiv. Nu există agregare familială sau atingere a altor organe.

2. Laborator - manifestări inflamatorii nespecifice; VSH mult crescută.

3. Histologie

MO: - glomeruli măriţi de volum, boselaţi;

- pereţi capilari cu dublu contur (asemănător cu GN mezangiocapilară); prezintă îngroşare cu depozite fibrilare eozinofilice, PAS negative, care nu se colorează cu roşu de Congo, dar sunt pozitive la coloraţia cu albastru de anilină;
- noduli acelulari similari cu cei din glomeruloscleroza diabetică;
- leziuni tubulointerstiţiale în evoluţie, prin acumulare de material colagenic peritubular.

ME: depozite difuze nespecifice de IgG, IgM şi C3.

4. Patogenie necunoscută: este o afecţiune înrudită cu sindromul nail-patella; este implicat un defect molecular de formare a matricei extracelulare.

5. Evoluţie - lent progresivă spre IRC.

6. Terapie - simptomatică.

M. GLOMERULOPATIA LIPOPROTEINEMICĂ

1. Debut cu sindrom nefrotic fără semne extrarenale de afectare secundară.

2. Laborator

Profilul plasmatic lipidic este anormal, cu fenotip de **lipoproteinemie tip** III. Spre deosebire de lipoproteinemia familială, nivelele de apolipoproteină E sunt mult crescute. Nivelele de lecitincolesterolaciltransferază sunt normale. Lipemia şi colesterolemia sunt crescute (rareori normale), dar nivelele de apolipoproteină E sunt întotdeauna crescute.

3. Leziuni glomerulare - depozite întinse de lipoproteine, predominant apolipoproteină E. Trombi glomerulari, mezangioliză şi microanevresme capilare. Depozite de IgA, uneori IgG.

4. Evoluţie - sindrom nefrotic persistent şi evoluţie lentă spre IRC.

5. Terapie - de elecţie Probucol.

N. NEFROPATIA CU C1q

Cauză rară de sindrom nefrotic. Responsabilă de aproximativ 2-4% din proteinuriile severe trenante.

1. Caracteristic - depozite electronodense mezangiale mari de C1q, alături de IgG, IgM sau ambele. Frecvent depozite de C3. La MO - aspecte polimorfe - leziuni minime, GNMP, GN proliferativă focală şi segmentară.

2. Debut cu sindrom nefrotic fără semne de afectare multisistemică. Predomină la sexul masculin.

3. Patogenie - necunoscută; probabilă legarea C1q de antigene polianionice, cu depunere mezangială de complexe imune.

4. Laborator - nespecific; complement seric normal; Ac antiADN absenţi.

5. Evoluţie - invariabilă spre IRC (după 3 ani funcţia renală este normală la mai puţin de 15% din bolnavi). Creatininemia crescută de la debut - prognostic rezervat.

6. Tratament - rezistenţa la terapia steroidică este regulă.

O. GLOMERULONEFRITA PROLIFERATIVĂ FOCALĂ ŞI SEGMENTARĂ

1. Generalităţi

Leziune subiacentă rară în sindroamele nefrotice idiopatice.

Evaluarea ulterioară în evoluţie demonstrează afectare sistemică de tip LES, poliangeită sistemică, purpură Henoch-Schönlein sau boli heredofamiliale - sindrom Alport, nefropatia cu IgA. Hematuria este frecventă.

2. Caracteristic - leziunea glomerulară este limitată la anumite segmente ale ghemului glomerular, fiind prezenţi şi glomeruli normali. Leziunile proliferative sunt localizate atât endocapilar (mezangial), cât şi extracapilar (crescenturi focale şi segmentare).

3. Evoluţie - mai bună, cu regresie spontană dacă nu este simptomatică pentru o afectare sistemică.

4. Terapia - răspuns variabil la steroizi.

P. GLOMERULONEFRITA CRESCENTICĂ DIFUZĂ

Leziune rară în SN idiopatic, cu instalare insidioasă. Frecventă la copii, extrem de rară la adult.

Leziunea glomerulară - crescenturi pe un număr redus de glomeruli.

Evoluţie - frecvent de tip rapid progresiv; prognostic rezervat. Remisiuni spontane în cazurile cu proliferare endocapilară şi istoric de boală infecţioasă; răspuns variabil la steroizi.

R. GLOMERULONEFRITA PROLIFERATIVĂ DIFUZĂ ENDOCAPILARĂ

Frecvent precedată de un episod infecţios.

Leziunea este caracterizată de proliferare endocapilară întinsă cu sau fără crescenturi. Ansele capilare sunt deformate, cu depozite şi leziuni exsudative.

Evoluţie - variabilă, insuficient studiată.

S. SCLEROZA DIFUZĂ MEZANGIALĂ

1. Generalităţi

Afectarea glomerulară de tip nefrotic existentă de la naştere poate avea ca substrat şi această leziune. Scleroza mezangială difuză este o glomerulopatie congenitală care determină sindromul nefrotic la copii. Frecvent are agregare familială, evoluţie progresivă şi rezistenţă la terapia cu cortizon.

2. Se descriu **2 forme:**

- scleroza mezangială difuză ca leziune glomerulară primară
- forma asociată sindromului Drash din pseudohermafroditismul masculin şi tumora Wilms.

3. Leziunea cromozomială este localizată pe cromozomul 11p13.

4. Leziunea renală constă în afectare glomerulară întinsă, cu scleroză difuză şi fără hipercelularitate. Se descriu fibrile de colagen.

5. Evoluţie - nefavorabilă, exitus prin IRC până la 3 ani. Sindromul nefrotic sever este regulă. Nu există terapie eficientă. Transplantul poate fi uneori realizat fără recurenţa ulterioară a leziunii pe grefă.

Datorită frecvenţei crescute a sindromului Drash la bolnavii cu tumoră Wilms este indicată nefrectomia bilaterală.

Bibliografie

- *Austin HA III, Balow JE: Henoch-Schönlein nephritis. Am J Kidney Dis 2, 1983*
- *Balow JE: Renal vasculitis. Kidney Int 27, 1985*
- *Ballow J: Lupus nephritis. Ann Intern Med 106, 1987*
- *Bernard DB: Extrarenal complications of the nephrotic syndrome, Kidney Int. 33, 1988*
- *Bourgoigne JJ, Meneses R, Pardo V: The nephropathy related to acquired immunodeficiency syndrome. Adv Nephrol 17, 1988*
- *Brenner BM, Stein JH: Nephrotic Syndrome, Contemporary Issues In Nephrology, 1982*
- *Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, ed 4,WB Saunders, Philadelphia, 1991*
- *Cameron JS: Glomerulonephritis, Oxford University Press, Oxford, 1973*
- *Cameron JS, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford,1992*
- *Churg J, Bernstein J, Glassock R: Renal Disease, ed 2, WB Saunders, Philadelphia, 1994*
- *Ciocâlteu A, Teodorescu Gh: Glomerulonefrita acută difuză poststreptococică (glomerulonefrita proliferativă endocapilară pură). Infomedica 5, 1996*
- *Cotran RS, Alpers CE: Neoplasia and glomerular injury. Kidney Int 30, 1986*
- *Couser WG: Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. Am J Kidney Dis 11, 1988*
- *Dabbs D, Striker LM-M, Mignon F, Striker G: Glomerular lesions in limphoma and leukemia. Am J Med 80, 1989*

- *Davison AM: Nephrology, Balliere Tindall, London, 1988*
- *Edelman CM: Pediatric Kidney Disease, ed2, Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992*
- *Falk RJ: ANCA- associated renal diseases. Kidney Int. 38, 1990*
- *Glassock R: Current Therapy in Nephrology and Hypertension, William & Wilkins, 1979*
- *Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994*
- *Hebert LA, Cosio FG, Neff JC: Diagnostic significance of hypocomplementemia. Kidney Int. 39, 1991*
- *Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, ed 2, Mosby-Year Book, Baltimore, 1995*
- *Kincaid-Smith P, Mathew TH, Becker EL: Glomerulonephritis: Morphology, Natural Hystory and Treatment, Wiley, New York, 1973*
- *Massry S, Glassock R: Textbook of nephrology, ed 3, Williams & Wilkins, 1995*
- *Mochizuki M, Sugino N, Sitprija V: Geographical Nephrology, 1990*
- *Morel-Maroger L, Verroust P: Glomerular lesions in dysproteinemias. Kidney Int 5, 1974*
- *Nahas El AM: Glomerulosclerosis: intrinsec and extrinsec pathways. Nephrology Dialysis Transplantation 5, Oxford University Press, 1996*
- *Romoşan I, Voiculescu M, Golea O: Sindromul nefrotic. Editura Academiei Române, Bucureşti, 1992*
- *Van Es LA: Pathogenesis of IgA nephropathy, Kidney Int 41, 1992*

capitolul 6

NEFROPATII TUBULOINTERSTIŢIALE

Mihai Voiculescu, Alexandru Ciocâlteu, Dan Andronescu

Afecţiunile tubulointerstiţiale sunt localizate exclusiv tubular (defecte de transport tubular renal) sau leżează simultan tubii şi interstiţiul renal (nefropatii tubulointerstiţiale acute şi cronice).

I. DEFECTE DE TRANSPORT TUBULAR RENAL

A. GENERALITĂŢI

Defectele de transport tubular pot fi simple sau complexe şi rezultă fie din absenţa proteinei specifice de transport membranar, fie din alterarea epiteliului tubular, cu scăderea reabsorbţiei unei (unor) substanţe.

Pot fi congenitale (majoritatea) sau dobândite; simptomatologia este identică în ambele cazuri.

Caracteristici generale:

- traduc tulburări funcţionale ale transportului tubular la nivel renal, asociate uneori şi cu tulburări ale transportului la nivel intestinal.
- acele afecţiuni care alterează producerea de energie la nivelul celulelor tubulare sau integritatea structurală a nefronilor duc la tulburări globale sau complexe ale transportului tubular, cum ar fi sindromul Fanconi.
- tratamentul constă în înlocuirea substanţei pierdute, a vitaminei lipsă sau evitarea substanţei toxice implicate. Dozele terapeutice depind de sediul leziunii; dacă acel sediu este locul unde se reabsoarbe toată substanţa (cum este TCP pentru HCO_3^-) sunt necesare cantităţi crescute pentru a înlocui substanţa pierdută.

B. TULBURĂRI ALE TRANSPORTULUI HIDROCARBONAŢILOR (HC)

Glicozuria (melituria) rezultă fie din defecte de transport tubular proximal fie, mai frecvent, din aport crescut, secundar tulburărilor metabolismului hidrocarbonatelor (exemplu - diabetul zaharat).

1. Pentozuriile

Sunt meliturii prin aport crescut, clinic benigne.

a. Pentozuria esenţială - boală congenitală cu transmitere autosomal-recesivă; frecventă la evrei; este determinată de o tulburare a metabolismului acidului glicuronic. Se datorează scăderii xilitol-dehidrogenazei NADP-linkate; în consecinţă, xiluloza nu mai este convertită în xilitol; în urină se elimină 1-4 g L-xiluloză/zi.

b. Aportul excesiv de fructe proaspete sau uscate duce la o **excreţie crescută de L-arabinoză şi L-xiloză.**

c. La pacienţii cu **distrofii musculare,** eliberarea crescută de pentoză din muşchi se poate însoţi de creşterea ei în urină.

d. Fructozuria esenţială - boală autosomal-recesivă rezultată din scăderea activităţii fructokinazei, enzima responsabilă de fosforilarea fructozei la C1.

2. Glicozuria renală

Există două tulburări congenitale ale transportului hexozelor care nu sunt determinate de tulburări ale metabolismului HC.

a. Glicozuria primară renală

(1) Este **determinată** de un defect fie la nivelul marginii în perie, fie un defect de reabsorbţie tubulară a glucozei. Constă în **glicozurie constantă fără hiperglicemie,** cetoză sau alte meliturii. RFG şi absorbţia intestinală a hexozelor sunt normale.

Transmiterea este autosomal recesivă.

(2) Există două **forme:**

● **Tipul A** este determinat de scăderea atât a pragului renal pentru glucoză, cât şi a ratei de reabsorbţie maximală a glucozei (Tm). Se **caracterizează** prin glicozurie masivă la o glicemie scăzută; din punct de vedere **patogenic,** tipul A reprezintă o reducere a numărului de situsuri membranare de transport. Face parte din tubulopatiile complexe (exemplu - sindromul Fanconi).

● **Tipul B** este determinat de scăderea pragului renal pentru glucoză; Tm este normal. Se **caracterizează** prin glicozurie mică la o glicemie scăzută, dar reabsorbţia glucozei este crescută. Reprezintă o scădere a afinităţii cărăuşului pentru glucoză. Tipul B este de obicei un defect izolat.

Diferenţierea se face după perfuzie cu glucoză.

(3) Clinic glicozuria apare de la naştere, nu se însoţeşte de manifestări clinice sau de poliurie.

(4) Diagnosticul diferenţial se face cu diabetul zaharat şi cu alte meliturii. Testul de toleranţă la glucoză este normal în glicozuria renală. Nu este necesar tratament.

b. Malabsorbţia de glucoză-galactoză

Se manifestă la nivel intestinal (jejunal); transportul renal al acestora este minim afectat. Apare glicozurie mică (de tip B, cu scăderea pragului renal pentru glucoză). Nu apare galactozurie.

Clinic: diaree după alimente bogate în HC. Boala poate mima deficienţa de dizaharidază.

C. TULBURĂRI ALE TRANSPORTULUI AMINOACIZILOR

1. Generalităţi

Aminoacizii (aa) se reabsorb în tubii proximali prin cinci sisteme diferite de transport, în funcţie de tipul de aa:

- aminoacizi ciclici şi glicină;
- aminoacizi neutri şi glicină;
- aminoacizi dibazici;
- aminoacizi dicarboxilici;
- beta aminoacizi.

La nivel tubular se reabsorb 98-99,5% din aminoacizii filtraţi; în urină sunt aproape nedetectabili. Aminoaciduria renală se datorează efectelor de transport tubular, determinate de afectarea unuia din situsurile comune. Aminoacizii se pot reabsorbi şi prin sisteme specifice individuale. Aminoaciduria poate rezulta şi prin aport crescut (hiperaminoacidemie prerenală), de exemplu în fenilcetonurie, histidinemie, hemocistinurie, hiperglicinemie cetozică.

2. Cistinuria

a. Caractere generale - este un defect de transport al aa dibazici la nivelul celulelor epiteliale tubulare renale şi al tractului gastro-intestinal. Se transmite autosomal recesiv şi este mai frecventă la bărbat.

Aa ce conţin sulf (ornitină, arginină, lizină) sunt excretaţi urinar în exces; solubilitatea scăzută a cistinei favorizează formarea de calculi.

b. Există cinci **forme:**

(1) hipercistinuria izolată

(2) cistinuria tip I: absenţa transportului intestinal al cistinei, lizinei şi argininei; excreţie urinară normală a aa dibazici.

(3) cistinuria tip II: absenţa transportului intestinal al lizinei; aminoacidurie dibazică.

(4) cistinuria tip III: transport intestinal normal; hipersecreţie urinară de aa dibazici.

(5) cistin-lizinuria

c. Mecanism: afectarea sistemului de transport comun al cistinei şi aa dibazici.

d. Clinic: singura manifestare este litiaza cu complicaţiile ei. Pierderile de aa în urină sunt clinic nesemnificative. Datorită defectelor de transport intestinal, bacteriile pot metaboliza arginina şi lizina cu apariţia de diamine (putresceină şi cadaverină) în urină şi scaun.

e. Diagnosticul diferenţial cu alte forme de litiază se face în funcţie de aspectul macroscopic al calculului de cistină (galben-maron, structură cristalină, dur, radioopac) şi analiza chimică a calculului. Frecvent sunt coraliformi sau litiaza renală este recurentă.

f. Tratament:

- Evitarea alimentelor cu metionină (din care rezultă cistina).
- Creşterea solubilităţii urinare a cistinei: cură de diureză (cel puţin 4 litri pe zi), alcalinizarea urinei la pH > 7,5 (bicarbonat, citrat, inhibitori de anhidrază carbonică).
- Transformarea cistinei într-o substanţă mai solubilă: administrarea de D-penicilamina 1-3 g/zi în mai multe prize (are multiple efecte secundare - vezi litiaza).

3. Hipercistinuria - este o afecţiune autosomal recesivă cu excreţie urinară crescută de cistină, dar excreţie normală de lizină, ornitină, arginină. Reabsorbţia tubulară a cistinei este scăzută. Cantitatea eliminată urinar este mai mică decât în cistinurii şi bolnavii nu fac niciodată litiază. Clinic este asimptomatică.

4. Hiperaminoaciduria dibazică - este o tulburare a transportului aa dibazici în membrana bazolaterală a celulelor intestinale şi tubulare renale. Se asociază cu intoleranţă la proteine, cu hiperamoniemie şi scăderea producţiei de uree datorită unui defect de transport hepatic al aa dibazici, posibil datorită deficienţei de arginină şi ornitină.

Tratament: suplimentarea cu aa dibazici.

5. Iminoglicinuria - este o afecţiune benignă congenitală, autosomal recesivă, determinată de alterarea proteinei de transport membranar comun care leagă selectiv L-prolina, hidroxi-L-prolina şi glicina. Mecanismele de transport separat ale fiecărui aminoacid nu sunt alterate.

Nu necesită tratament.

6. Boala Hartnup - este o tulburare complexă a transportului intestinal şi renal tubular de aa neutri: alanină, serină, treonină, asparagină, glutamină, valină, leucină, izoleucină, fenilalanină, tirozină, triptofan, histidină, citrulină. Se transmite autosomal recesiv.

a. Patogenie

Aceşti aa se excretă în cantităţi crescute în urină şi scaun. La nivel renal este afectat sistemul de transport tubular comun al aa neutri. Aminoaciduria este masivă, dar nu este clinic importantă şi nu răspunde la nici o intervenţie terapeutică. În ceea ce priveşte afectarea intestinală, descompunerea de către bacterii a triptofanului duce la eliminare urinară şi în scaun de indican şi acid indolacetic.

b. Clinic

Malabsorbţia aa, în special a triptofanului şi alterarea conversiei sale în nicotinamidă şi kinureină determină rash fotosensibil similar celui din pelagră, atacuri de ataxie cerebrală, simptome neuropsihice, delir.

d. Diagnosticul diferenţial se face cu pelagra, care nu are aminoacidurie şi nici indicanurie.

e. Tratamentul se face cu nicotinamidă oral, evitarea expunerii la soare, neomicină p.o. pentru a reduce absorbţia indolilor.

7. Hiperaminoaciduria dicarboxilică - afecţiune autosomal recesivă, în care aa glutamic şi aspartic nu sunt absorbiţi la nivel jejunal şi tubular renal (fie prin supraproducţie

renală tubulară, fie prin defect de reabsorbţie tubulară) rezultând o secreţie tubulară a acestor aminoacizi.

a. Clinic: hipoglicemie datorită absenţei acestor aminoacizi-cheie în gluconeogeneză.

b. Tratament cu glutamat şi aspartat.

8. Beta-aminoaciduria - nu este secundară unui defect de transport tubular al beta-aminoacizilor (beta-alanină, acid beta-aminoizobutiric, taurină), ci producţiei crescute din catabolismul timidinei.

D. TULBURĂRI ALE TRANSPORTULUI FOSFAŢILOR

Pot duce la **hipofosfatemie** cu creşterea excreţiei urinare de fosfaţi sau **hiperfosfatemie** determinată de scăderea excreţiei urinare.

Hiperexcreţia de fosfaţi poate face parte din tabloul complex al sindromului Fanconi.

1. Rahitismul primar hipofosfatemic

a. Generalităţi

Se transmite X-linkat. Asociază: hiperfosfaturie, rahitism, nanism. Reabsorbţia tubulară netă de fosfaţi este scăzută chiar la nivele serice scăzute ale fosfaţilor datorită absenţei proteinei de transport tubular sau a situsului de legare de la nivelul TCP. PTH seric este normal sau doar foarte uşor crescut, de aceea nu apare hiperparatiroidism secundar.

b. Laboratorul evidenţiază: fosfat seric scăzut, calciu seric normal sau uşor scăzut, fosfatază alcalină mai puţin crescută decât în rahitismul secundar deficienţei nutriţionale de vitamina D.

c. Clinic - copiii dezvoltă rahitism în momentul când încep să meargă; apar modificări rahitice în special la nivelul membrelor inferioare: coxa vara, genu valgum, deformări pelvice; asociază deficienţă de dentină, frunte proeminentă, punte nazală lărgită, nanism.

d. Tratamentul constă în suplimentare orală cu fosfaţi 1-4 g/zi administraţi la 4 ore interval şi vitamina D în doze mari (20.000-100.000 UI/zi) sau $1,25(OH)_2D_3$ 1 μg/zi.

2. Rahitismul dependent de vitamina D

a. Definiţie

Afecţiune transmisă autosomal recesiv; determinată de deficienţa de 25(OH) vitamina D-1-alfa hidroxilază, cu producerea unor cantităţi insuficiente de $1,25(OH)_2D_3$.

b. Clinic, după luna a 3-a de viaţă, apar: slăbiciune musculară, hiperparatiroidism (secundar hipocalcemiei), hipocalcemie, aminoacidurie.

c. Diagnosticul diferenţial se face cu celelalte forme de rahitism.

d. Tratamentul se face cu $1.25(OH)_2D_3$ 1 μg/zi.

Există şi **tipul II** în care $1.25(OH)_2D_3$ este crescută, dar cu rezistenţa organelor ţintă la vitamina D. Tratamentul se face cu doze foarte mari de $1,25(OH)_2D_3$ (6-20 μg/zi).

3. Rahitismul hipofosfatemic al adultului

Bolnavii dezvoltă rahitism între 15-60 ani. Patogenia este necunoscută, dar pare a fi implicată hiperfosfaturia renală. **Tratamentul** se face cu fosfaţi oral şi vitamina D în doze mari.

4. Rahitismul oncogen

a. Condiţii de apariţie

Anumite neoplazii osoase sau de ţesuturi moi, displazia fibroasă, neurofibromatoza, hemangiomul scleros, hemangiomul cavernos, tumorile cu celule gigante pot asocia hipofosfatemie, probabil în legătură cu anumite substanţe necunoscute **elaborate** de tumoră (hipofosfatemia dispare după excizia tumorii).

b. Examenele de laborator evidenţiază: PTH seric normal, aminoacidurie absentă, calciu seric normal, nivelul seric al $1.25(OH)_2D_3$ scăzut.

c. Tratamentul constă în excizia tumorii; în cazurile cu metastaze: fosfaţi oral şi vitamina D.

5. Rahitismul hipofosfatemic cu hipercalciurie

Tulburarea primară este pierderea renală tubulară de fosfaţi, cu creşterea sintezei de $1.25(OH)_2D_3$ care produce o creştere a absorbţiei intestinale de calciu şi a excreţiei urinare de calciu. **Tratamentul** se face cu fosfaţi per os, ceea ce scade $1,25(OH)_2D_3$, deci scade şi calciuria.

6. Pseudohipoparatiroidismul

a. Se caracterizează prin nanism, facies rotund, gât scurtat, scurtarea metacarpienelor şi metatarsienelor 4 şi 5, strabism, cataractă, calcificări subcutanate, retardare mentală, tetanie hipocalcemică. Concentraţia PTH seric este crescută, dar există rezistenţa organelor ţintă la PTH. Transmiterea este X-linkată.

b. Examenele de laborator evidenţiază hiperfosfatemie, hipocalcemie, PTH seric crescut.

Unii pacienţi au concentraţii serice de fosfor şi calciu normale; această afecţiune se numeşte **pseudo-pseudohipoparatiroidism.**

E. SINDROMUL FANCONI

1. Definiţie

Tubulopatie complexă caracterizată prin hiperexcreţie urinară de aminoacizi (din toate clasele), fosfat, bicarbonat, Ca, K, alţi ioni şi proteine cu GM < 50.000 D, acidoză tubulară renală şi poliurie vasopresin-rezistentă, rahitism, osteoporoză, nanism, hipokalemie. Reabsorbţia tuturor substanţelor transportate la nivel proximal este redusă; secreţia netă de acid paraaminohipuric este deficitară.

2. Etiologie

a. Cauze congenitale ale sindromului Fanconi:
- cistinoza infantilă, a adolescentului, a adultului;
- sindromul oculocerebrorenal Löwe;
- tirozinemia;
- galactozemia;
- glicogenoza (sindromul Fanconi-Bickel);
- boala Wilson;
- intoleranţa la fructoză;
- sindromul nefrotic;
- idiopatic: al copilului, al adultului.

b. Cauze nongenetice ale sindromului Fanconi:
- după transplant renal;
- tromboză de venă renală;
- sindrom Sjögren;
- hiperparatiroidism;
- depleţie de potasiu;
- sindrom nefrotic;
- carcinom pancreatic;
- deficienţă de vitamina D;
- nefrită interstiţială (cu anticorpi anti-membrană bazală tubulară);
- intoxicaţii cu metale grele: cadmiu, mercur, mercuriale organice, plumb, uraniu, cupru;
- toxine chimice: salicilat, nitrobenzen, acid malic, metil-3-crom, tetracicline expirate, izofosfamidă.

3. Patogenia - două mecanisme fundamentale:
- lezarea membranelor tubulare cu reabsorbţie incompletă a solviţilor;
- metabolismul intracelular al celulelor tubulare renale produce energie insuficientă pentru a asigura transportul substanţelor; diverse substanţe „toxice" pot altera metabolismul celular: fructozo-1-fosfat, galactoză-1-fosfat, cupru, metale grele.

4. Clinica

Debut în copilărie (forma infantilă) sau în a 3-a - a 4-a decadă de viaţă (forma adultului): la copii apar semne clinice datorate hipokalemiei: deficit de creştere, anorexie, vărsături, slăbiciune musculară cu febră musculară; adulţii prezintă slăbiciune musculară şi dureri osoase, în special vertebrale. **Evoluţia** - în ambele cazuri - este spre uremie.

În majoritatea cazurilor, sindromul Fanconi este asociat cu afecţiuni sistemice.

Manifestările clinice ale sindromului Fanconi depind de etiologie.

a. Cistinoza nefropatică infantilă debutează la 9-14 luni cu poliurie, polidipsie, constipaţie, febră recurentă (datorită deshidratării), rahitism şi nanism. Ulterior apar: paloare

tegumentară, fotofobie, hipopotasemie cu slăbiciune musculară, rahitism sever datorită acidozei, hipofosfatemiei, tulburărilor metabolismului vitaminei D.

În lizozomii tuturor ţesuturilor există depozite crescute de cistină, dar relaţia cauzală cu tubulopatia nu este cunoscută.

Evoluţia este către uremie la vârsta de 7-10 ani.

b. Cistinoza adolescentului: sindromul Fanconi apare la vârsta de 10-20 ani şi manifestările clinice sunt mai atenuate. Evoluează de asemenea către uremie.

c. Galactozemia este produsă de deficienţa de transferază; se caracterizează prin hepatomegalie şi icter prezente încă de la naştere; evoluţie cu cataractă, vărsături, inaniţie, ciroză; sindromul Fanconi dispare după restricţia alimentară de galactoză.

d. Intoleranţa ereditară la fructoză este produsă de deficienţa de beta-fructozo-aldolază, cu blocarea conversiei de fructozo-1-fosfat în gliceraldehidă. Se manifestă clinic la câteva minute după ingestia de fructoză.

e. Tirozinemia debutează din copilărie cu tulburări de creştere, afectare hepatică, cataractă, hipoglicemie (datorită hipertrofiei celulelor insulare), retardare mentală. Afectarea hepatică precede sindromul Fanconi. Enzima afectată este fumaril-acetoacetat-hidrolaza, care converteşte acizii fumaril-acetoacetic şi succinil-acetoacetic în fumarat, succinat şi acid acetoacetic. Nivelul enzimei este redus, consecinţa fiind excreţia de cantităţi crescute de succinil-acetoacetat.

f. Boala Wilson poate asocia uneori un sindrom Fanconi cu pierdere de bicarbonaţi şi nefrocalcinoză cu hipercalciurie.

g. Bolnavii cu **tulburări de depozitare ale glicogenului** şi sindrom Fanconi (sindrom Fanconi-Bickel) au tulburări complexe ale metabolismului hidrocarbonaţilor: intoleranţă la glucoză, hiposecreţie de insulină, cetoză, imposibilitatea conversiei galactozei în glucoză, hiperlipidemie; în celulele renale apar depozite de glicogen. **Clinic** se constată hepatomegalie, facies „de păpuşă", nanism, hipoglicemie, pierdere renală importantă de glucoză.

h. Sindrom oculocerebrorenal Löwe - se caracterizează prin cataractă, glaucom, retardare mentală, hipotonie, areflexie. Este o formă incompletă a sindromului Fanconi. Reprezintă o tulburare congenitală a metabolismului inozitol-fosfatului.

i. În **mielomul multiplu sau amiloidoză,** proteinuria Bence-Jones se poate asocia cu sindrom Fanconi.

5. Examenele de laborator evidenţiază:

- hipofosfatemie;
- hipopotasemie;
- hipouricemie;
- ATR proximală;
- defect de concentrare urinară;
- uneori: pierdere de sodiu cu depleţie de fosfaţi, alcaloză metabolică şi, în prezenţa unei cantităţi crescute de apă liberă, hiponatremie;
- proteinurie de tip tubular;
- în boala Wilson şi în sindromul Löwe: nerfocalcinoză şi hipercalciurie;
- în intoleranţa la fructoză - fructoză în urină;
- în galactozemie - galactoză în urină;
- în tirozinoză - cresc nivelurile serice ale tirozinei şi ale metioninei.

6. Diagnosticul diferenţial al sindromului Fanconi (dificil datorită complexităţii tabloului clinico-biologic) se face cu:

- neuropatii sau miopatii primitive la cei cu astenie musculară;
- la nou-născuţii cu icter prelungit, hepatomegalie, tulburări de creştere, diagnosticul diferenţial se face cu fibroza chistică, hepatita neonatală cu celule gigante, atrezie de căi biliare extrahepatice, hipotiroidism;
- uropatia obstructivă la copii, cu poliurie şi pierdere de potasiu, poate mima sindromul Fanconi;
- osteoporoza;
- glicozuria şi aminoaciduria pot apărea în uremie, dar fără hipofosfatemie.

6. Tratament

- îndepărtarea agentului etiologic, atunci când este posibil;
- înlocuirea substanţelor pierdute în urină: fosfaţi, doze mari de vitamina D, soluţii alcaline ($NaHCO_3$ 10-15 mEq/kg/zi), citrat de potasiu (pentru corecţia acidozei şi a hipopotasemiei), glucoză, aminoacizi;
- tratamentul specific al bolii de bază (cistinoza, boala Wilson etc).

F. TULBURĂRI ALE TRANSPORTULUI APEI

Incapacitatea de a concentra urina, în ciuda unui hormon antidiuretic (ADH) crescut, defineşte tulburările nefrogenice de transport al apei. Defectul este **parţial** când urina este hipertonă faţă de plasmă, dar nu este concentrată maximal şi **complet** când există hiposthenurie permanentă. Tulburările de concentrare urinară caracterizează o serie de afecţiuni dobândite sau ereditare; dintre cele **ereditare** merită menţionate:

- **Diabetul insipid nefrogenic ereditar** (transmitere X linkată)

1. Patogenie

ADH (vasopresina) creşte permeabilitatea pentru apă a ductului colector prin legarea de un receptor membranar peritubular cu activarea specifică a adenilat ciclazei cu formarea de AMPc. La bolnavii cu diabet insipid nefrogenic ereditar, generarea de AMPc este alterată şi administrarea de ADH nu provoacă scăderea diurezei ca la normali. Boala este manifestă clinic numai la bărbaţi; la femei apare de obicei numai defectul parţial.

Tulburarea principală constă în incapacitatea ductelor colectoare de a-şi mări permeabilitatea pentru apă ca răspuns la ADH (rezistenţa tubilor colectori la ADH), rezultând o urină hipotonă. Se asociază alte tulburări ale funcţiei renale:

- creşterea fracţiei de filtrare ca urmare a vasoconstricţiei renale produse de nivelul circulant crescut de ADH;
- hiperuricemia datorită defectelor tubulare de excreţie a acidului uric;
- creşterea concentraţiei NaCl în transpiraţie.

2. Diagnosticul diferenţial se face cu diabetul insipid central, diabetul zaharat, ingestia crescută de apă la psihopaţi, pielonefrita cronică, hipopotasemia, nefropatiile interstiţiale, boala chistică a medularei, sindromul Fanconi.

3. Tratamentul constă în administrarea de cantităţi masive de apă sau, mai adecvat, restricţie de sare, administrare de diuretice tiazidice care, în administrare cronică, scad fluxul urinar şi cresc osmolaritatea urinară. Arginin-vasopresina (Pitressin) sau analogii săi sunt ineficienţi. Inhibitorii sintezei de PG (Ibuprofen, Indometacin, Aspirină) scad volumul urinar şi cresc osmolaritatea urinară.

G. TULBURĂRI ALE TRANSPORTULUI Na, K ŞI Mg

1. Pseudohipoaldosteronismul (Sindrom Cheek-Perry)

a. Se **caracterizează** prin pierdere de sare, deshidratare izotonică sau hiponatremică, hiperpotasemie, absenţa răspunsului la deoxicorticosteron-acetat sau 9 α-fluorohidrocortizon. Se transmite autosomal recesiv. Excreţia urinară de aldosteron şi rata sa de secreţie sunt crescute; în plasmă nivelul aldosteronului şi al reninei este crescut. Defectul constă în rezistenţa tubilor renali la mineralocorticoizii endogeni.

b. Diagnosticul diferenţial se face cu:

- hiperplazia adrenală congenitală virilizantă, în particular deficienţele de 21-hidroxilază şi 81-dehidrogenază; în aceste cazuri, rata secreţiei aldosteronului este foarte scăzută, dar producţia de corticosteron creşte cu vârsta, ducând la remisiune;
- sindrom Fanconi;
- acidoza tubulară renală;
- nefrite cu pierdere de sare.

c. Tratament: suplimentare cu sare 3-6 g/zi, cu corecţia hiperpotasemiei şi scăderea nivelului de renină şi aldosteron.

2. Sindromul Bartter

a. Se **caracterizează** prin alcaloză metabolică hipokalemică severă cu hipertrofia şi hiperplazia aparatului juxtaglomerular, hiperaldosteronism, hiperreninemie, scăderea răspunsului vasopresor la administrare i.v. de AGT II.

Transmiterea este autosomal recesivă.

b. Clinic - poliurie, polidipsie, constipaţie, inapetenţă, vărsături, slăbiciune, deshidratare, hipokalemie cu toate simptomele sale, apetit crescut pentru alimente sărate.

c. Laboratorul evidenţiază:

(1) în sânge:

- hipokalemie;
- alcaloză metabolică;
- Na scăzut;
- Cl scăzut.

(2) examen de urină:

- pH alcalin;
- capacitatea de concentrare maximală scăzută în ciuda restricţiei hidrice;
- excreţia urinară acidă scăzută chiar după administrarea de acizi;
- transportul Na în segmentul de diluţie este alterat.

(3) RFG normală;

(4) activitatea reninei plasmatice este crescută.

(5) producţia de aldosteron şi secreţia de aldosteron sunt crescute; pentru a creşte TA sunt necesare cantităţi foarte mari de AGT II i.v.

d. Diagnosticul diferenţial se face cu:

- abuzul de diuretice sau laxative;
- ingestie cronică de liquiriţia - se asociază cu HTA;
- hiperaldosteronismul primar - se asociază cu HTA;
- diareea familială clorică (sindrom Darrow-Gamble); se însoţeşte de hiperplazia aparatului juxtaglomerular, hiperreninemie, aldosteron seric crescut, hipokalemie; diagnosticul se bazează pe măsurarea Cl în urină şi în scaun;
- sindromul Fanconi cu pierdere de sare şi alcaloză metabolică - dar are şi alte modificări care stabilesc diagnosticul.

e. Tratamentul este simptomatic: KCl 5-10 mEq/kg/zi.

Indometacin sau aspirină - inhibă sinteza PG.

La cei ce nu răspund la indometacin, se administrează KCl şi spironolactonă sau triamteren.

3. Pseudohiperaldosteronismul (sindrom Liddle)

a. Caracterizat prin pierdere de K, HTA, alcaloză hipopotasemică, incapacitatea rinichiului de a conserva K. Secreţia de aldosteron este scăzută. Se transmite autosomal dominant.

b. Clinic: cefalee, parestezii, epigastralgii, tetanie, poliurie, polidipsie, paralizie acută, HTA.

c. Paraclinic:

- alcaloză metabolică hipokalemică;
- RFG normală;
- activitatea reninei plasmatice este scăzută, aldosteronul scăzut.

d. Fiziopatologic: defect de transport tubular caracterizat prin hiperabsorbţie de Na şi pierdere de K şi H. Acelaşi defect apare şi la nivelul eritrocitelor.

e. Diagnosticul diferenţial se face cu:

- hiperaldosteronismul primar şi sindromul Bartter, dar în ambele aldosteronul seric este crescut.
- deficienţa de 11-beta-hidroxisteroid-dehidrogenază, care se caracterizează prin tulburări de creştere, alcaloză hipopotasemică, HTA; tetrahidrocortizolul urinar este crescut şi bolnavii răspund la aldosteron.

f. Tratament: restricţie de sodiu, suplimentare de potasiu per os, administrare de triamteren.

4. Defectul tubular renal de secreţie a K (sindromul Spitzer-Weinstein)

a. Caracteristici: secreţie tubulară scăzută de K, acidoză metabolică, RFG normală, nanism, hipoplazia incisivilor superiori, infecţii ale tractului urinar, litiază cu oxalat de calciu.

b. Laborator

- hiperpotasemie persistentă;
- acidoză metabolică;
- examen de urină normal;
- RFG normală.

c. Defectul primar este scăderea secreţiei de K secundară alterării reabsorbţiei proximale de HCO_3^-. Bolnavii au hipoaldosteronism hiporeninemic asociat cu diabet zaharat, pielonefrită.

d. Tratamentul constă în:

- administrarea de clorotiazidă, care creşte aportul de sodiu la nivel distal, facilitând astfel secreţia de potasiu;
- administrarea de bicarbonat pentru a corecta acidoza;
- restricţie de sodiu.

5. Pierderea renală tubulară de magneziu

a. Forme

Apare la 2 grupuri de pacienţi:

- unii au pierdere renală de K şi Mg (transmitere autosomal recesivă);
- alţii prezintă hipomagnezemie cu aminoacidurie şi glicozurie;

b. Clinic - tetanie, spasm carpopedal, slăbiciune, greaţă, hipocalcemie datorită alterării secreţiei şi acţiunii PTH, osteocondroză.

c. Biologic - excreţia urinară de Mg este mult crescută (de 3-5 ori peste normal) şi rămâne crescută după administrarea orală de săruri de Mg; alcaloză metabolică; deoarece 1/2 din Mg organismului se găseşte în oase, metabolismul osos este alterat.

d. Diagnosticul diferenţial se face cu: sindroame de malabsorbţie intestinală, hiperaldosteronism, hiperparatiroidism, tratament cu aminoglicozide sau cisplatinium (care se poate asocia cu pierdere renală de Mg şi K).

e. Tratamentul se face cu suplimente orale de săruri de Mg.

II. NEFROPATII TUBULOINTERSTIŢIALE

A. DEFINIŢIE

Sub denumirea de nefropatii tubulointerstiţiale (NTI) sunt reunite un grup de boli renale cu etiologie şi mecanism patogenic diferite, care au în comun afectarea tubilor şi a interstiţiului renal. Toate nefropatiile prezintă leziuni tubulointerstiţiale; spre deosebire de glomerulopatii, unde leziunile tubulointerstiţiale sunt moderate şi apar secundar modificărilor glomerulare, în NTI leziunile tubulointerstiţiale sunt primare şi bine exprimate.

B. INCIDENŢA NTI a sporit considerabil în ultimii ani datorită creşterii gradului de expunere la substanţe nefrotoxice (medicamente, produşi chimici industriali etc.) şi a îmbunătăţirii metodelor de diagnostic. NTI reprezintă a doua cauză de consult nefrologic şi de insuficienţă renală acută (IRA) şi furnizează 16% din totalul insuficienţelor renale cronice (IRC).

C. CLASIFICARE CLINICO-EVOLUTIVĂ

Din punct de vedere clinic şi evolutiv NTI se clasifică în acute şi cronice:

NTI ACUTE	NTI CRONICE
1. CLINIC	
Febră	Dureri osoase
Dureri lombare	Poliurie
Artralgii	Acidoză
Erupţii cutanate	
Adenopatii	
Disurie/Polachiurie	
Oligurie/Anurie	
2. MODIFICĂRI URINARE	
Eozinofilurie	Leucociturie
Leucociturie	Aminoacidurie
Hematurie	Uricozurie
Proteinurie	Glicozurie
	Fosfaturie
	Natriurie
	Hipo/Hiperpotasiurie
3. HISTOLOGIE	
Edem interstiţial	Monocite
Eozinofile	Fibroză interstiţială
Plasmocite	Atrofie tubulară
Polimorfonucleare	
Limfocite	
Monocite	

III. NEFROPATII TUBULOINTERSTIŢIALE ACUTE

A. DEFINIŢIE

Nefropatille tubulointerstiţiale acute (NTIA) sunt un grup heterogen de boli renale cu etiologie şi mecanism patogenic diferite, leziuni inflamatorii acute interstiţiale, modificări degenerative tubulare şi debut clinic acut. Infiltratul inflamator este format din plasmocite, limfocite, eozinofile şi polimorfonucleare dispuse difuz sau nodular, granuloame necazeoase. Celulele tubulare au modificări degenerative, iar membrana bazală tubulară (MBT) este pe alocuri ruptă. Lipseşte fibroza interstiţială. Vasele şi glomerulii sunt rareori afectaţi.

B. INCIDENŢA NTIA este în continuă creştere. Cifrele exacte nu sunt cunoscute, NTIA fiind în mod evident subevaluată.

C. ETIOLOGIA - infecţiile şi medicamentele ocupă primele două locuri, fiind totodată principalii factori responsabili de creşterea incidenţei NTIA.

D. CLASIFICARE ETIOLOGICĂ

1. NTIA mediată imun

a. hipersensibilitate medicamentoasă;

b. boli imunologice;

(1) cu afectare glomerulară:

- prin Ac antiMBG - sindrom Goodpasture;
- prin complexe imune - LES;

(2) fără afectare glomerulară:

- rejet de transplant;
- sarcoidoză;
- sindrom Sjögren.

2. NTIA mediată infecțios

a. asociată cu un agent infecţios identificat în interstiţiu - pielonefrita bacteriană

b. asociată cu o infecţie sistemică, fără un agent infecţios identificat în intersiţiu

- infecţii bacteriene cu Streptococi β, Legionella pneumophila, Brucella species, Mycoplasma hominis, Treponema pallidum;
- infecţii cu Rickettsia ricketsii;
- infecţii virale - virusul Epstein-Barr, HIV, rubeolă;
- paraziţi - Leishmania donovani, Toxoplasma gondii;
- fungi - histoplasmoză.

3. NTIA idiopatică

E. NTIA PROVOCATE DE MEDICAMENTE

1. Principalii agenţi etiologici

NTIA medicamentoasă reţine în ultimii ani atenţia datorită creşterii continue a incidenţei, fiind din acest punct de vedere grupul etiologic cel mai dinamic şi heterogen. Peste 40 medicamente (multe de largă circulaţie) sunt incriminate în apariţia NTIA.

Antibiotice şi chimioterapice antimicrobiene		
	Amoxicilina	Nafcilina
	Carbenicilina	Oxacilina
	Cefalosporine	Penicilina
	Ciprofloxacin	Polimixina B
	Cotrimoxazol	Rifampicina
	Eritromicina	Sulfonamide
	Etambutol	Tetraciclina
	Isoniazida	Vancomicina
	Meticilina	
Antiinflamatoare nesteroidiene		
	Diclofenac	Indometacin
	Diflamacid	Ibuprofen
	Acid mefenamic	Naproxen
	Fenoprofen	Tolmetin
	Fenazone	
Diverse		
	Allopurinol	Clofibrat
	Antipirenol	Fenobarbital
	Aur	Furosemid
	Azathioprina	Metildopa
	Bismut	Phenindiona
	Benzothiazidele	Probenecid
	Captopril	Sulfinpirazona
	Carbamazepina	Tiazide
	Cimetidina	Triamteren

Sunt afectate în egală măsură ambele sexe şi toate grupele de vârstă. Riscul apariţiei NTIA este mai mare la vârstnici, la cei cu afecţiuni renale preexistente şi la toţi cei care folosesc timp îndelungat medicamente nefrotoxice.

2. Patogenia imună este acceptată de majoritatea autorilor şi în favoarea ei pledează numeroase fapte. Astfel, apariţia NTIA este independentă de doză şi se produce în medie la 10-14 zile de la reluarea unui medicament deja folosit sau înrudit chimic acestuia. Intervalul de timp scurs corespunde exact perioadei necesare instalării răspunsului imun. Întrucât răspunsul imun este controlat genetic, numai o parte din cazuri dezvoltă NTIA.

Elementele caracteristice NTIA care probează medierea imună a leziunilor din NTIA sunt:

- caracteristicile clinice pot fi reprezentate de febră, rash, eozinofile urinare sau sanguine crescute;
- unii pacienţi cu NTIA indusă de penicilină dezvoltă anticorpi circulanţi împotriva haptenei difenilmetoxipeniciloil;
- au fost localizaţi, la nivelul interstiţiului sau MBT, anticorpi anti-MBT şi anti-penicilin-haptenă în câteva cazuri de NTIA;
- a fost demonstrată depunere de complement la nivelul MBT în unele cazuri;
- la reexpunere au fost constatate recurenţe ale bolii;
- multe cazuri au niveluri serice de IgE ridicate.

a. Tipuri de reacţii imune

Rinichiul este unul din organele ţintă ale reacţiei alergice. Porţiunea afectată din nefron, intensitatea reacţiei, modificările histopatologice depind de tipul de reacţie imună (clasificarea Gell şi Combs 1963) care se produce.

(1) Tipul I

Anafilactic, hipersensibilitate reagin-dependentă - este rezultatul eliberării unor mediatori de către mastocite şi bazofile în urma reacţiei specifice Ag-IgE. Include astmul alergic, anafilaxia, rinita alergică. În reacţiile adverse la medicamente, tipul I este sugerat de eozinofilie şi creşterea IgE serice. NTIA de cauză alergic-medicamentoasă va evolua cu infiltrate interstiţiale care conţin plasmocite şi bazofile.

(2) Tipul II

Reacţie citotoxică în care sunt implicate IgG şi IgM ca anticorpi împotriva antigenelor de pe suprafaţa celulelor „străine". Aceste antigene pot fi: membrane celulare, componente ale membranelor celulare sau haptene care modifică suprafaţa membranei şi stimulează producţia de anticorpi antihaptenă şi activarea complementului urmată de fagocitoză. Acest tip de reacţie imună este descris la administrarea de meticilină, cefalotină, benzilpenicilină.

(3) Tipul III

Reacţie tisulară la complexe imune; este descris în NTIA datorită formării de complexe imune in situ generate de interacţiunea dintre producţia locală de anticorpi din plasmocitele invadate şi antigen.

(4) Tipul IV

Hipersensibilitate întârziată, rezultat al sensibilizării limfocitelor T cu antigene specifice; nu necesită participarea complementului sau a anticorpilor. În NTIA imunitatea celulară este îndreptată predominant asupra haptenelor.

Sunt descrise patru mari tipuri de reacţii imune care sunt implicate în patogenia NTIA:
- reacţie tip haptenă;
- reacţie încrucişată între antigenele nativ şi exogen;
- expunere la antigene native „ascunse";
- modificări chimice ale antigenului nativ.

b. Mecanisme celulare

Infiltratul inflamator interstiţial conţine numeroase eozinofile, limfocite B şi T şi plasmocite (dintre care unele IgE secretante). Uneori, ca expresie a **răspunsului imun celular,** se formează granuloame necazeoase. În 12-20% din cazuri examenul microscopic în imunofluorescenţă evidenţiază la nivelul membranei bazale tubulare (MBT) depozite lineare formate din IgG, IgM şi C_3. Ocazional în serul bolnavilor s-au găsit anticorpi specifici medicamentului incriminat, complexe imune circulante, crioglobuline, Ac anti-MBT şi niveluri ridicate ale IgE. În unele cazuri testul de transformare blastică a limfocitelor, testul de inhibiţie a migrării macrofagului, testul de degranulare a bazofilelor şi IDR au fost pozitive. Acelaşi medicament, în unele cazuri, activează componenta umorală a imunităţii în timp ce, în alte cazuri, stimulează componenta celulară a acesteia. În realitate ambele componente ale răspunsului imun sunt implicate, ponderea uneia faţă de cealaltă fiind condiţionată genetic şi de unele caracteristici antigenice ale medicamentului.

c. Mecanisme umorale

În cadrul răspunsului imun umoral se formează anticorpi anti-MBT şi/sau complexe

imune locale sau de tip circulant care se depun în MBT. Anticorpii anti-MBT aparţin claselor IgM şi IgG. Alături de ei s-a identificat şi C3. Formarea anticorpilor este determinată de antigenele proprii MBT sau de cuplarea medicamentului cu una dintre structurile proteice ale MBT. Unii dintre anticorpi au potenţial propriu lezional (citotoxici), alţii formează complexe imune locale (CIL) sau circulante (CIC) care se depun în MBT şi într-un al doilea timp recrutează şi activează efectorii imuni umorali (complementul) sau celulari (limfocite, macrofage, eozinofile etc.). Sensibilizarea şi activarea limfocitelor T conduce la formarea infiltratului inflamator iar, în unele cazuri, a granuloamelor epiteloide necazeoase.

d. Relaţia dintre gazdă, medicamente şi hipersensibilitatea renală

Deoarece rinichiul este calea de excreţie pentru multe medicamente, concentraţia în ţesuturile renale a multor droguri cauzatoare de NTIA depăşeşte concentraţia plasmatică. Preluarea de către celulele tubulare şi reabsorbţia sau secreţia unui medicament sau metabolit al său sunt asociate cu o concentraţie mare a drogului în spaţiul mărginit de membrana tubulară bazală şi de interstiţiul renal. Răspunsul imun local este mediat de o reacţie de tip asociere-disociere. Un determinant important al susceptibilităţii individuale este reglarea genetică a intensităţii interacţiunii drog-proteină - o explicaţie a faptului că NTIA drog-induse se dezvoltă numai la anumiţi indivizi.

3. Anatomie patologică

a. Macroscopic - exceptând cazurile cu leziuni preexistente, rinichii au dimensiuni normale sau crescute datorită edemului şi infiltratului inflamator interstiţial.

b. Examenul MO relevă infiltrat inflamator dispus focal sau difuz, format din limfocite, plasmocite, eozinofile, polimorfonucleare şi rare macrofage, granuloame epiteloide necazeoase, grade variabile de edem interstiţial şi leziuni tubulare; lipsesc leziunile glomerulare şi vasculare. Fibroza este absentă. Formele cu dispoziţie difuză a infiltratului inflamator conduc mai frecvent la IRA oligurică probabil datorită colabării tubilor de către edemul şi infiltratul inflamator interstiţial. În contrast cu necroza tubulară acută, lumenul tubilor este liber iar celulele tubulare nu prezintă modificări necrotice. În NTIA secundare hipersensibilizării la medicamente infiltratul inflamator conţine numeroase eozinofile, în timp ce în formele bacteriene eozinofilele lipsesc, fiind înlocuite de polimorfonucleare. Granuloamele se întâlnesc în 32% din cazuri, recunosc o etiologie variată (medicamente, infecţii, sarcoidoză etc.) şi sunt frecvent asociate anticorpilor anti-MBT. În unele forme severe de NTIA s-au găsit leziuni minime glomerulare, constând în aplatizarea, dezorganizarea şi fuziunea pedicelelor podocitare. Exceptând cazurile cu afectare anterioară glomerulară, nu s-au semnalat leziuni glomerulare proliferative sau membranoase. Leziunile minime glomerulare produc de regulă sindrom nefrotic şi au fost asociate NTIA medicamentoase şi NTIA din cadrul vasculitelor. Mecanismul patogenic este imunologic şi constă în afectarea concomitentă a glomerulului şi a structurilor tubulo-interstiţiale de către CIC fixate în membrana bazală glomerulară şi tubulară.

c. IF - relevă, într-un număr redus de cazuri, depozite lineare formate din IgG, IgM şi C3. Semnificaţia patologică a acestor Ig este controversată. Cea mai mare parte dintre cazuri sunt NTIA medicamentoase (meticilină, ampicilină, allopurinol, AINS).

d. Examenul ME: dezorganizare a interstiţiului peritubular, distrugerea MBT, prezenţa unor depozite electronodense în MBT (CIC, antigene) şi modificări ale epiteliului tubular (dilataţia reticulului endoplasmatic, alterarea mitocondriilor). Între celulele epiteliului tubular şi între acestea şi MBT se găsesc limfocite.

4. Fiziopatologie

NTIA evoluează cu insuficienţă renală acută şi sindroame de disfuncţie tubulară.

În NTIA s-au demonstrat trei tipuri de disfuncţie tubulară: proximală, distală şi de ansă, izolate sau în combinaţie.

Segment nefron	Defect funcţional	Manifestare clinică
Tubul proximal	Scade reabsorbţia HCO_3^-, fosfor anorganic, glucoză, aminoacizi şi acid uric	Sindrom Fanconi
Nefron distal	Scade reabsorbţia NaCl şi secreţia de H^+, K^+	Acidoză metabolică hiperCl/hiperK
Ansa Henle	Scade reabsorbţia NaCl	Diabet insipid nefrogen

În funcţie de drogul incriminat şi de răspunsul individual, manifestările variază de la tabloul complet al hipersensibilităţii cu febră, rash, eozinofilie şi IRA oligurică, la creşteri asimptomatice ale ureei şi creatininei sanguine sau sediment urinar anormal fără insuficienţă renală evidentă. NTIA trebuie suspectată la orice bolnav care instalează o scădere abruptă a funcţiei renale sau care dezvoltă acidoză metabolică hiperpotasemică hipercloremică, sindrom Fanconi sau sediment urinar anormal, în timp ce primeşte medicamente. Frecvent se întâlneşte insuficienţă renală uşoară nonoligurică cu disfuncţie generalizată de nefron distal dominată de acidoză hipercloremică hiperpotasemică.

IRA din NTIA este reversibilă în majoritatea cazurilor; restabilirea funcţiei renale este regulă.

5. Tabloul clinic este dominat de instalarea bruscă a simptomatologiei. Se conturează trei forme clinice principale:

- forma clinică cu febră, erupţie cutanată, artralgii, limfadenopatii, eozinofilie, hematurie, leucociturie, proteinurie, azotemie oligurică sau nonoligurică;
- forma clinică cu febră, frison, cefalee, dureri lombare, greaţă, vărsături, artralgii, mialgii, creşterea tensiunii arteriale, hematurie, proteinurie;
- forma clinică cu IRA oligurică sau nonoligurică, proteinurie masivă.

Nu toate simptomele sau semnele clinice sunt prezente la acelaşi bolnav.

Febra se instalează brusc, depăşeşte 39°C şi are caracter bimodal: primul episod aparţine bolii de bază, în timp ce al doilea episod este determinat de hipersensibilizarea bolnavului la medicamentul folosit.

Erupţia cutanată îmbracă aspecte variate, cel mai adesea maculo-papular.

Artralgiile se întâlnesc cu o frecvenţă sub 40%.

Durerile lombare sunt difuze, fără caracter colicativ.

Ocazional s-au semnalat adenopatii şi hepatomegalie.

Insuficienţa renală nonoligurică se instalează la 40-50% din cazuri, oligurică în 30% din cazuri şi anurică în 20% din cazuri. Hemodializa este necesară în 10-30% din cazuri.

Triada - **febră, erupţie cutanată şi artralgii - instalată brusc după utilizarea unui medicament susceptibil este sugestivă pentru NTIA.**

6. Explorări paraclinice

a. Teste sanguine

(1) Eozinofilia este prezentă în 55-100% din cazuri şi depăşeşte 500-700/mm^3.

(2) Ureea, creatinina şi acidul uric înregistrează creşteri, de regulă concomitente cu intensitatea în durată a oligoanuriei.

(3) Anemia poate fi severă în cazul asocierii hemolizei.

(4) Acidoză metabolică cu hiperkalemie, adesea prezentă înainte de scăderea severă a RFG (< 20 ml/minut), sugerează NTIA drept cauză a IRA. Scăderea capacităţii de concentrare poate determina hipernatremie. Disfuncţia tubulară proximală se manifestă prin acidoză metabolică, hipofosfatemie, hipouricemie. Indicii urinari de IRA, inclusiv nivelurile electroliţilor, sunt sugestive pentru IRA intrinsecă şi afectare severă tubulară.

(5) Nivelul IgE creşte în 50-55% din cazuri. Într-un număr redus de cazuri s-au identificat anticorpi anti-MBT, crioglobuline, CIC şi anticorpi anti-medicament. Ocazional, IDR-ul, precum şi testul de tranformare blastică, testul de inhibiţie a migrării macrofagului şi testul de degranulare a bazofilelor la medicamentul incriminat sunt pozitive.

b. Sumar de urină

(1) **Eozinofilele** depăşesc în sedimentul urinar 30% din totalul leucocitelor. **Eozinofiluria este caracteristică NTIA medicamentoase.**

(2) **Hematuria** este prezentă în 60-70% din cazuri; are caracter macroscopic în 20-30% din cazuri.

(3) **Leucocituria** se înregistrează în toate cazurile.

(4) **Proteinuria** are caracter tubular şi nu depăşeşte 2-3 g/zi. Printre proteine predomină β2-microglobulina şi lizozimul. Ocazional, în NTIA indusă de AINS, se înregistrează proteinurii de peste 3,5 g/zi datorită coafectării glomerulului.

(5) Datorită insuficienţei tubulare proximale se constată **aminoacidurie, glicozurie şi fosfaturie,** în timp ce insuficienţa tubulară distală este responsabilă de **poliurie, natriurie şi hipokaliurie.**

c. **Explorările imagistice** contribuie la stabilirea diagnosticului NTIA.

(1) **Ecografia** evidenţiază rinichi simetrici, cu dimensiuni normale sau mărite, ecogenitate crescută şi ştergerea limitei dintre corticală şi medulară. Aceste modificări sunt determinate de edemul interstiţial şi nu pot fi considerate caracteristice. Cu toate acestea unele informaţii ecografice sunt utile diagnosticului diferenţial al oligoanuriei. Astfel, în bolile renale obstructive cavităţile pielocaliceale sunt dilatate, în timp ce în glomerulonefritele cronice cavităţile sunt normale şi rinichii mici, iar în NTIA şi în necroza acută tubulară (NTA) cavităţile sunt normale şi rinichii mari.

(2) **Scintigrama renală** efectuată cu Galium 67 citrat diferenţiază cu multă acurateţe NTIA de NTA. În NTIA rinichiul captează energic Ga^{67} citrat, spre deosebire de NTA în care radiotrasorul nu este captat.

(3) **Rezonanţa magnetică** este rezervată cazurilor controversate, la care explorările imagistice curente nu au precizat diagnosticul.

d. **PBR** este singura metodă pentru diagnosticul de certitudine a NTIA. Trebuie practicată la toţi bolnavii cu IRA de cauză neprecizată.

7. **Diagnosticul pozitiv** se stabileşte pe baza datelor clinice şi paraclinice.

Clinic: triada febră, artralgii, erupţie cutanată instalată brusc la un bolnav oligo-anuric după ce a luat un medicament recunoscut pentru faptul că provoacă NTIA; suspiciunea clinică este întărită de eozinofilie, eozinofilurie şi creşterea nivelului IgE. Descoperirea anticorpilor anti-MBT constituie un argument puternic în favoarea NTIA. Aspectul ecografic şi scintigrafic al rinichilor simetrici, mari, cu limita dintre corticală şi medulară ştearsă, cavităţi pielocaliceale normale şi hipercaptarea Ga^{67} citrat adaugă date suplimentare diagnosticului; PBR pune diagnosticul de certitudine: edem şi infiltrat inflamator interstiţial format cu precădere din eozinofile, plasmocite şi limfocite, MBT distrusă, necroze celulare tubulare parcelare şi absenţa fibrozei şi a leziunilor glomerulare şi vasculare.

8. **Diagnosticul diferenţial** se face cu necroza acută tubulară, vasculitele renale, glomerulonefritele acute, boala ateroembolică renală, tromboza venelor renale şi cu nefropatiile acute obstructive.

Afecţiunea	Urina	IgE seric	Eozinofilia	Acidoza hipercloremică
NTIA	hematurie proteinurie, piurie, E-uric	+/-	+	+
NTA	cilindri granulari, celule tubulare	-	-	+/-
GNARP	hematuria, proteinuria	-	+	-
Boala ateroembolică	idem	-	+	-
Vasculita	idem	+/-	-	+/-

9. PENICILINA ŞI CONGENERII

a. Meticilina a fost primul antibiotic incriminat în apariţia NTIA; frecvenţa mare a cazurilor a fost primul motiv al renunţării la acest antibiotic. Practic toate antibioticele cu nucleu β-lactam (peniciline, cefalosporine etc.) pot produce NTIA. Debutul este brusc, în medie la 14 zile de la începerea tratamentului (interval 2-60 zile). În 1/3 din cazuri debutul a fost semnalat la mai mult de 21 zile. Riscul apariţiei NTIA nu este legat de doză şi nici de proprietăţile farmacocinetice ale meticilinei. Meticilina nu recunoaşte căi particulare de excreţie renală. Secretată la nivelul tubului proximal, meticilina şi, mai ales, metabolitul ei dimetoxifenilpeniciloil (DMFP) se fixează pe proteinele structurale ale MBT, rezultând în final un compus imunogenic. Într-un număr redus de cazuri s-au identificat în ser anticorpi anti-MBT şi, de-a lungul MBT, depozite lineare formate din IgG şi C_3. Interstiţiul renal este infiltrat inflamator; eozinofilele au o mare pondere. Ocazional s-au semnalat granuloame.

Tabloul clinic este sugestiv: febră, erupţie cutanată, dureri lombare, artralgii şi adenopatii.

Eozinofilia este prezentă în 4/5 cazuri, atingând 60% din totalul leucocitelor.

Sedimentul urinar conţine, alături de hematii, eozinofile în proporţie de 20-30% din totalul leucocitelor. Proteinuria nu depăşeşte 2 g/zi.

Insuficienţa renală acută este oligurică în 1/3 din cazuri şi nonoligurică la restul de 2/3 din cazuri. Dintre nonoligurici, 3/4 au insuficienţă tubulară mai frecvent distală însoţită de acidoză tubulară de tip I hipercloremică. Bolnavii pierd cantităţi importante de Na^+ şi HCO_3^-.

Excreţia fracţionată de Na este crescută, cu un raport creatinină urinară/plasmatică scăzut. Capacitatea rinichiului de a concentra şi de a acidifia urina rămâne uneori scăzută şi după depăşirea fazei acute, sub forma unei acidoze tubulare de tip I distală hiperclo-remică, hiperpotasemică şi hiposodemică.

Insuficienţa tubulară este evidentă mai ales în cazurile cu diureză păstrată. În majoritatea cazurilor, pe prim plan stă insuficienţa renală acută. Evoluţia este favorabilă după întreruperea meticilinei, 90% din cazuri recuperând integral după un an. Ori de câte ori penicilinele sau cefalosporinele vor mai fi folosite la bolnavul respectiv, reapare tabloul NTIA.

Tratamentul constă în întreruperea imediată a antibioticului incriminat şi înlocuirea lui cu un altul cu structură chimică diferită; terapia are ca scop echilibrarea hidroelectrolitică şi acidobazică corespunzătoare fiecărei situaţii în parte, inclusiv prin dializă. Corticosteroizii grăbesc vindecarea şi măresc numărul celor care recuperează integral. S-a folosit cu succes metilprednisolon 500-1000 mg/zi i.v.. Deşi nu există studii dublu orb randomizate şi riscul administrării corticosteroizilor este real la bolnavii cu infecţii, s-a acreditat ideea că tratamentul cu doze mari (1 mg/kg greutate corporală) şi durată scurtă (10-14 zile) este salutar în NTIA indusă de peniciline şi cefalosporine.

Tratamentul NTIA postmeticilină este cel al oricărei IRA, având ca element particular posibilitatea eficienţei corticoterapiei.

b. Penicilina a generat rar NTIA, îndeosebi la cazurile care au folosit doze mari (12-60 milioane U.I. i.v.), în medie 7-21 zile. S-au semnalat cazuri rare după utilizarea ampicilinei, oxacilinei, carbenicilinei, amoxicilinei şi nafcilinei, în toate acestea tabloul anatomoclinic fiind asemănător cu acela al meticilinei.

c. Cefalosporinele (cefalotina, cefalexina, cefradina, cefoxitina) produc NTIA cu caracteristici asemănătoare meticilinei.

10. RIFAMPICINA

În majoritatea cazurilor NTIA se instalează după un tratament intermitent (două sau trei administrări săptămânale) sau discontinuu (reluarea tratamentului după un interval liber de săptămâni sau luni). La câteva ore de la reluarea tratamentului, în mod brusc, se instalează: febră, frison, mialgii, artralgii, dureri lombare, cefalee, greaţă şi vărsături. În mod particular se remarcă creşterea tensiunii arteriale şi, ocazional, hepatită, hemoliză şi

trombocitopenie. Faţă de celelalte NTIA frapează raritatea erupţiilor cutanate, a eozinofiliei şi a eozinofiluriei. În unele cazuri s-a semnalat hipercalcemie.

Oliguria sau/şi anuria se instalează brutal şi durează una sau mai multe săptămâni, chiar dacă bolnavul se găsea sub un tratament cortizonic.

Sedimentul urinar conţine hematii şi leucocite. Frecvent hematuria este macroscopică. Nivelul proteinuriei este sub 1g/zi.

În serul bolnavilor s-au găsit **anticorpii anti-rifampicină** aparţinând claselor IgM şi IgG. S-a constatat hipersensibilizarea limfocitelor la rifampicină cu pozitivarea testului de transformare blastică.

Într-un număr redus de cazuri NTIA se instalează progresiv; caracteristic - aceşti bolnavi au luat rifampicină în mod continuu. Din tabloul clinic lipsesc febra, artralgiile, erupţia, vărsăturile, celelalte simptome fiind mult atenuate. Frecvenţa şi titrul anticorpilor anti-rimfapicină sunt scăzute.

În tabloul anatomopatologic al NTIA provocată de rifampicină frapează, în contrast cu celelalte NTIA, frecvenţa mare a leziunilor tubulare în raport cu volumul redus al infiltratului inflamator interstiţial. Participarea eozinofilelor este scăzută. Nu se găsesc depozite de IgG, IgM sau C3 şi nici depozite electronodense. Patogenia este imunoalergică.

Evoluţia este favorabilă după întreruperea rifampicinei. Într-un număr redus de cazuri s-a remarcat fibroza interstiţială progresivă. Insuficienţa tubulară se remite la majoritatea cazurilor. Dializa este necesară la mai puţin de jumătate din pacienţi.

11. SULFONAMIDELE ANTIBACTERIENE

Tabloul clinic de NTIA apare după utilizarea sulfametoxazolului singur sau asociat trimetoprimului în produsul cotrimoxazol (Septrin, Bactrim, Biseptol etc). În mod caracteristic, la câteva zile după începerea tratamentului, bolnavii fac febră, mialgii, artralgii şi erupţii cutanate. Ocazional apar adenopatii. Eozinofilia este constant prezentă.

Sedimentul urinar conţine leucocite (printre care numeroase eozinofile) şi hematii. Debitul proteinuriei nu depăşeşte 2g/zi.

Nivelul IgE este crescut şi testul de transformare blastică a limfocitelor la cotrimoxazol este pozitiv.

Insuficienţa renală este severă şi necesită dializă temporară. Biopsia renală relevă în infiltratul inflamator numeroase eozinofile. Într-un număr redus de cazuri s-au observat granuloame necazeoase interstiţiale.

Tratamentul constă în oprirea imediată a drogului, dializă şi administrarea corticosteroizilor. Cazurile tratate cu prednison 0,75-1 mg/kg corp pe zi au obţinut o vindecare mai rapidă.

12. DIURETICELE

Dintre diuretice, **sulfonamidele** sunt cel mai frecvent implicate în patogeneza NTIA, clorotiazida, hidroclorotiazida, clortalidona, furosemidul ocupând primele locuri. În număr redus de cazuri s-au citat accidente după triamteren şi tycrinafen. Majoritatea cazurilor prezentau **leziuni glomerulare** de tip proliferativ şi sindrom nefrotic.

Tabloul clinic este tipic pentru o reacţie de hipersensibilizare: debut brusc, febră, erupţie cutanată şi artralgii. Eozinofilia este importantă şi prezentă în toate cazurile. Insuficienţa renală este severă şi necesită dializă. Bolnavii recuperează integral.

Tratamentul constă în oprirea diureticului incriminat şi înlocuirea lui, mai târziu, cu acidul etacrinic, diuretic care până în prezent nu a provocat NTIA. Corticosteroizii accelerează vindecarea.

13. ANTIINFLAMATORII NESTEROIDIENE

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) au devenit principala cauză de NTIA medicamentoasă. Ele produc următoarele modificări renale.

- retenţie de Na şi H_2O;
- hiperpotasemie hiporeninemică hipoaldosteronică;
- insuficienţă renală acută;

- NTIA alergică;
- NTIA cu sindrom nefrotic:
- NTIA fără sindrom nefrotic:
- sindrom nefrotic fără NTIA:
- necroză papilară.

AINS reduc filtratul glomerular, cresc retenţia de Na şi H_2O, provoacă hiperpotasemie hiporeninemică hipoaldosteronică, măresc permeabilitatea glomerulară pentru proteine şi induc, la persoanele susceptibile, modificări glomerulare şi tubulointerstiţiale secundare blocării sintezei de prostaglandine datorită inactivării ciclooxigenazei. Macrofagele bolnavilor îşi reduc drastic producţia de prostaglandine după expunerea la AINS; în aceste condiţii proliferarea limfocitelor şi sinteza de limfokine scapă de sub control. Pe de altă parte blocarea ciclooxigenazei şi a sintezei de prostaglandine dirijează acidul arahidonic exclusiv pe calea producţiei de leukotriene şi lipoxine. Absenţa prostaglandinelor creşte amoniogeneza renală şi acumularea acestuia în interstiţiul renal. **AINS amplifică nivelul limfokinelor, leukotrienelor, lipoxinelor şi al amoniacului la nivelul rinichiului.** Limfokinele, leukotrienele şi lipoxinele cresc permeabilitatea capilară şi coeficientul de ultrafiltrare glomerulară a proteinelor (realizându-se, în unele cazuri, proteinurii de peste 3,5 g/zi cu SN!!). Leucotrienele şi lipoxinele exercită un puternic efect chemotactic asupra limfocitelor, eozinofilelor şi polimorfonuclearelor, ducând la formarea infiltratului inflamator interstiţial. Amidarea componentei C_3 de către amoniac activează calea alternă a complementului seric care, la rândul ei, sporeşte, prin chemotactism, infiltratul inflamator interstiţial.

Tulburările funcţionale renale (scăderea filtratului glomerular, IRA) sunt frecvente şi determinate de scăderea sintezei de prostaglandine PGE şi PGF. În condiţiile declanşării unor reflexe vasoconstrictoare arteriale renale (deshidratare, tratamente diuretice, scăderea volumului efectiv circulant în insuficienţă cardiacă, ciroză hepatică, sindromul nefrotic etc.), răspunsul normal vasodilatator renal mediat de PGE şi PGF dispare şi provoacă scăderea filtratului glomerular şi ischemie corticală renală, eventual urmată de IRA. Deoarece PGE este implicată în secreţia reninei, AINS provoacă hiperpotasemie prin scăderea nivelurilor reninei şi aldosteronului. Retenţia apei este secundară creşterii reabsorbţiei clorului la nivelul ansei ascendente Henle şi a apei la nivelul tubului colector, unde acţiunea ADH-ului rămâne neantagonizată de PGE. Modificările funcţionale sunt mai frecvente la bolnavii cu insuficienţă cardiacă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic şi la toţi aceia care, din diverse motive, au deficit de sodiu.

NTIA secundară AINS are câteva **particularităţi** care o diferenţiază de celelalte NTIA: este mai frecventă la vârstnici; rareori produce febră, erupţii alergice, eozinofilie sau heteromaturie şi eozinofilurie; asociază adesea sindrom nefrotic. Principala manifestare clinică rămâne **IRA oligurică sau nonoligurică.** Frecvenţa ridicată a NTIA la vârstnici (majoritatea cazurilor fiind cuprinse între 50-80 de ani) se explică prin utilizarea, într-o mai mare proporţie de către vârstnici, a AINS.

Substratul anatomopatologic al sindromului nefrotic îl reprezintă, în toate cazurile, **glomerulopatia cu leziuni minime.** Examenul microscopic optic clasic şi în imunofluorescenţă nu evidenţiază modificări glomerulare. **Microscopia electronică** relevă fuziunea şi aplatizarea pedicelelor podocitare. Aceste modificări sunt provocate de limfokinele secretate de limfocite şi amintesc de un tablou histologic asemănător întâlnit în sindromul nefrotic din boala Hodgkin. Majoritatea datelor pledează în favoarea participării componentei celulare a imunităţii.

Având în vedere multitudinea modificărilor renale provocate de AINS, diagnosticul de NTIA necesită pentru confirmare **puncţia biopsie renală.** În NTIA fără sindrom nefrotic leziunile glomerulare lipsesc, iar interstiţiul renal conţine infiltrat inflamator format din eozinofile şi limfocite. În NTIA cu sindrom nefrotic leziunile glomerulare sunt de tip minimal şi evidenţiabile exclusiv cu ajutorul microscopiei electronice. Infiltratul inflamator este redus şi format preponderent sau exclusiv din limfocite T citotoxic-supresoare.

Din punct de vedere clinic, în NTIA cu sindrom nefrotic edemele, proteinuria şi IRA oligo sau nonoligurică apar la mai multe luni de la începerea tratamentului. În majoritatea cazurilor lipsesc febra, erupţia cutanată, eozinofilia şi eozinofiluria. În NTIA fără sindrom nefrotic debutul survine după un interval scurt de utilizare a AINS, iar frecvenţa febrei, a erupţiei cutanate, a eozinofiliei şi a eozinofiluriei este ridicată.

	NTIA cu sindrom nefrotic	NTIA
Durata expunerii	5-365 zile	5-25 zile
Febra şi erupţia	7-8%	80%
Eozinofilia	17-18 %	75-80%
Eozinofiluria	0-5 %	80-85 %
Proteinuria peste 3,5 g/zi	100 %	sub 10 %
Nivelul maxim al creatininemiei	1,5-10 mg%	3,7-20 mg%

Tratamentul constă în întreruperea AINS; reechilibrarea hidroelectrolitică şi acidobazică; hemodializa. Funcţia renală se reface progresiv, iar sindromul nefrotic se remite după 4-6 săptămâni. Cazurile cu evoluţie nefavorabilă sunt tratate cu corticosteroizi. Se administrează prednison 0,5-0,7 mg/kg/zi timp de 10-14 zile.

14. ANALGEZICELE

Glafeninul, antrafeninul şi floctafeninul pot produce IRA determinată de efectul direct toxic al medicamentului şi, ocazional, de NTIA.

15. ALLOPURINOLUL

NTIA se instalează în medie la 3 săptămâni de la începerea tratamentului cu doze medii (200-300 mg pe zi) de allopurinol (Zyloric, Milurit etc.). Majoritatea bolnavilor au boli renale preexistente şi dezvoltă reacţii de hipersensibilizare exprimate clinic prin febră, erupţie cutanată şi artralgii. Numărul de eozinofile în sânge şi urină este crescut. IRA evoluează sever şi necesită dializă.

Spre deosebire de alte NTIA, în 2/3 din cazuri se instalează o formă severă de hepatită acută: nivelul TGO şi TGP depăşeşte 1000 U.I./l, bilirubina variază între 5-10 mg%. Decesul survine în 1/5 din cazuri, datorită insuficienţei hepatice sau renale acute, stării septice sau a hemoragiilor digestive superioare.

Tratamentul cu corticosteroizi a oferit rezultate neconcludente.

16. SULFINPIRAZONA

Sulfinpirazona (Anturan), substanţă cu efect antiagregant trombocitar şi uricozuric, a provocat rar NTIA cu mecanism imunoalergic. Bolnavii au prezentat febră, artralgii, vărsături, dureri abdominale şi eozinofilie periferică. Eozinofiluria este constantă. IRA este de tip oligo sau poliuric. Infiltratul inflamator interstiţial renal conţine eozinofile.

17. CIMETIDINA

Cimetidina (Tagamet, Histodyl etc.) a fost asociată câtorva cazuri de NTIA. Mecanismul patogenic este imunologic. Bolnavii prezintă febră, mialgii, artralgii, eozinofilie şi eozinofilurie; PBR demonstrează existenţa unui infiltrat inflamator format preponderent din limfocite, plasmocite şi eozinofile - nimic caracteristic.

18. FENINDIONA

Fenindiona, anticoagulant, rareori evoluează cu NTIA. Leziunile renale şi manifestările clinice sunt secundare hipersensibilizării bolnavului. Tablou clinic-paraclinic de NTIA; uneori se instalează icter, iar testele de citoliză hepatică sunt pozitive. IRA este frecvent de tip oliguric. Datorită bolilor de bază, 1/3 din cazuri nu pot fi recuperate. Tratamentul constă în dializă şi reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică.

F. NTIA PROVOCATE DE INFECŢII SISTEMICE

Infecţiile produc două categorii de modificări renale: prin colonizare directă şi prin hipersensibilizare. În acest capitol ne vom ocupa numai NTIA secundare hipersensibilizării din infecţiile sistemice.

1. Definiţie

NTIA secundară infecţiilor sistemice reuneşte un grup de modificări renale caracterizate prin apariţia unui infiltrat inflamator interstiţial în absenţa oricărui agent infecţios identificat local.

2. Etiologie

a. Virusuri
- Virusul Epstein-Barr
- Virusul citomegalus
- Virusul B al hepatitei
- Virusul febrei pătate a Munţilor Stâncoşi
- Virusul pojarului

b. Bacterii
- streptococul
- bacilul difteric
- Brucella
- Leptospira
- Spirocheta
- Legionella pneumophila

c. Ciuperci
- Candida albicans

Dintre bacterii, streptococul β-hemolitic a fost cel mai frecvent incriminat în patogeneza NTIA.

3. Patogeneza

Antigenele virale sau bacteriene se fixează în interstiţiul renal unde stimulează formarea anticorpilor şi a **CIL** (complexe imune locale). Aceleaşi antigene sensibilizează limfocitele T. În urma agresiunii imunologice sau/şi datorită cuplării antigenelor infecţioase, MBT devine antigenică şi incită formarea anticorpilor anti-MBT. În unele cazuri s-au detectat antigene infecţioase în interstiţiul renal.

4. Anatomie patologică

Infiltratul inflamator interstiţial este format preponderent din limfocite, plasmocite şi eozinofile. Participarea polimorfonuclearelor neutrofile este redusă. Infiltratul se dispune în jurul vaselor de sânge sub forma unor manşoane circulare, îndeosebi la joncţiunea cortico-medulară.

5. Manifestările clinice

Sunt dominate de instalarea bruscă a IRA la câteva zile de la contactarea infecţiei. Tulburările funcţiei renale sunt mai severe în leptospiroză, bruceloză şi candidoză şi rareori apar la mai mult de 14 zile de la debutul infecţiei. Insuficienţa tubulară este constant prezentă. Tubii pierd temporar capacitatea de concentrare şi de acidifiere a urinei. IRA este de tip oligo sau nonoliguric; alte manifestări clinice sunt greu de diferenţiat de cele ale bolii de bază.

6. Explorările paraclinice evidenţiază hematurie, leucociturie şi proteinurie. În mod caracteristic printre leucocite predomină eozinofilele, iar debitul proteinuriei se situează sub 2 g/zi. Beta-2-microglobulina este constant prezentă printre proteinele urinare.

7. Diagnosticul este sugerat de instalarea IRA şi a semnelor de insuficienţa tubulară la câteva zile de la debutul infecţiei. PBR stabileşte diagnosticul.

8. Diagnosticul diferenţial

Se face cu alte cauze de IRA asociată infecţei: glomerulonefrita acută difuză proliferativă cu semilune glomerulare şi NTIA provocată de antibiotice. În tabel redăm criteriile de diagnostic diferenţial între NTIA provocată de infecţii şi GNDA.

	NTIA infecţioasă	Glomerulonefrita acută difuză
Interval liber	7-10 zile	14-21 zile
Afectare glomerulară	absentă	prezentă
Afectare interstiţială	prezentă	moderată
Eozinofile în infiltrat	30%	absente
Eozinofilurie	prezentă	absentă
HTA	rareori	frecventă
IRA	rareori; oligo- sau nonoligurică	oligurică-anurică

9. Prognosticul este favorabil, în majoritatea cazurilor recuperarea fiind integrală.

10. Tratamentul constă în eradicarea infecţiei prin măsuri medicale şi, eventual, chirurgicale. Dintre antibiotice se vor evita cele frecvent incriminate în NTIA medicamentoase (rifampicină, meticilină etc.). Corticosteroizii sunt contraindicaţi. Cazurile cu IRA vor fi dializate până la restabilirea funcţiei.

G. NTIA ÎN CADRUL VASCULITELOR

1. Principalele vasculite care asociază leziuni tubulointerstiţiale sunt:

- LES;
- Sclerodermie sistemică;
- Sindromul Sjögren;
- Granulomatoza Wegener.

Leziunile tubulointerstiţiale acompaniază afectarea glomerulară, rareori evoluând ca o entitate separată (sindroame de insuficienţă tubulară proximală sau distală sau IRA). Coafectarea tubulointerstiţială agravează prognosticul nefropatiei şi creează probleme terapeutice suplimentare.

2. În **LES** frecvenţa leziunilor tubulointerstiţiale este de 50-60%. În majoritatea cazurilor leziunile tubulointerstiţiale sunt asociate tipului difuz proliferativ de glomerulopatie. În serul bolnavilor s-au identificat anticorpi anti-MBT şi limfocite T sensibilizate împotriva antigenelor tubulare. O semnificaţie deosebită o au depozitele granulare formate din C1q, C3, C4b, IgG, IgM şi IgA prezente atât în MBT, cât şi în peretele capilarelor peritubulare. Peritubular şi interstiţial s-au observat numeroase limfocite şi mononucleare. Studii imunohistochimice şi în culturi de ţesuturi au demonstrat că limfocitele T sunt sensibilizate faţă de antigenele tubulare şi că în stadiile active ale bolii raportul T4/T8 creşte în infiltratul inflamator interstiţial.

Clinic bolnavii prezintă grade variabile de acidoză tubulară, mai frecvent de tip II, distală, hiperpotasemică. Proteinuria este moderată, sub 2 g/zi, de tip tubular. Într-un număr redus de cazuri s-a înregistrat IRA oligurică, severă, care a necesitat dializă.

3. În **sindromul Sjögren,** modificările tubulointerstiţiale depăşesc ca frecvenţă şi gravitate leziunile glomerulare. Aceste modificări se înscriu în contextul mai larg de agresiune imunologică împotriva structurilor tubulare lacrimale, salivare, pancreatice, renale etc. caracteristice sindromului Sjögren. În MBT se găsesc structuri antigenice comune, indiferent de organul gazdă, legate de îndeplinirea unor funcţii similare, de exemplu de transport al sodiului şi al apei prin MBT. Împotriva acestor antigene se produce sensibilizarea limfocitelor B şi T la persoanele susceptibile genetic. S-au găsit limfocite T citotoxice cross-reactante faţă de hepatocite şi celulele tubulare renale, precum şi anticorpi antiductali. Rolul patogen al limfocitelor T este sugerat de caracterul asemănător al infiltratului inflamator aceluia observat în rejetul cronic al transplantului renal sau în nefropatia autoimună experimentală cu leziuni mediate celular. Examenul microscopic în imunofluorescenţă a relevat prezenţa unor depozite granulare formate din C_3, IgG şi IgM, sugestive pentru CI formate şi depuse în MBT şi în interstiţiul renal.

Explorările paraclinice demonstrează că 40-50% dintre bolnavi au diverse grade şi tipuri de insuficienţă tubulară, cel mai adesea de tip II distal. În acest tip de insuficienţă tubulară se înregistrează poliurie rezistentă la ADH sau la încărcarea cu NaCl şi acidoză datorită incapacităţii tubului de a secreta protoni. Litiaza renală şi nefrocalcinoza sunt consecinţa creşterii eliminării de calciu în condiţiile unui nivel redus al citratului urinar. Tipul II, proximal, de acidoză tubulară este întâlnit mai rar şi recunoaşte drept cauză scăderea reabsorbţiei proximale de bicarbonat. În mod caracteristic în acest tip de acidoză bolnavii prezintă glicozurie, fosfaturie, uricozurie şi aminoacidurie. Nefrocalcinoza şi litiaza renală survin rar datorită excreţiei crescute de citrat, principalul chelator al calciului urinar. Tipul III (mixt) şi tipul IV (distal hiperpotasemic) sunt rar întâlnite. Frecvenţa glicozuriei şi a fosfaturiei este de 10%, a proteinuriei de tip tubular de 20%, iar un număr neprecizat de cazuri prezintă osteoporoză, osteomalacie, nefrocalcinoză şi litiază renală. IRA a fost rar semnalată.

Tratamentul NTIA secundare vasculitelor constă în administrarea corticosteroizilor în doze de 0,7-1 mg/kg timp de 14-21 zile, după care doza de atac este scăzută cu 10% pe săptămână până la un nivel de 10 mg/zi care este menţinut timp de 6-12 luni.

H. NTIA SECUNDARĂ TRANSPLANTULUI RENAL

În cursul rejetului accelerat şi mai ales în rejetul acut celular s-a constatat că interstiţiul rinichiului transplantat conţine limfocite T şi B, macrofage, monocite, celule NK şi neutrofile. Infiltratul inflamator este situat iniţial perivascular şi format din limfocite T8 citotoxice, macrofage şi câteva limfocite NK. Cu timpul, infiltratul se extinde în interstiţiu, îşi schimbă compoziţia, macrofagele şi neutrofilele căpătând o pondere tot mai mare. În formele severe şi ireversibile ponderea limfocitelor T helper rămâne ridicată, cu dirijarea infiltratului inflamator spre MBT.

Manifestările clinice constau în stare subfebrilă şi anurie, dureri în loja lombară. În forma de rejet tardiv tensiunea arterială creşte progresiv.

Testele de laborator indică creşterea progresivă a creatininemiei şi proteinuriei uneori nefrotică.

Diagnosticul este sugerat de creşterea progresivă a creatininei sanguine, în absenţa altor cauze, la un bolnav recent transplantat şi tratat cu doze adecvate de ciclosporină. PBR aspirativă cu ac fin furnizează elemente utile diagnosticului.

Tratamentul constă în corticosteroizi, ciclosporină, azatioprină sau anticorpi monoclonali OKT3.

I. NTIA IDIOPATICĂ

În 10-20 % din NTIA diagnosticate bioptic etiologia nu poate fi precizată. Examenul clinic, ancheta toxicologică, testele bacteriologice şi imunologice nu reuşesc să identifice cauza NTIA. Lipsesc semnele clinice şi paraclinice care să sugereze hipersensibilizarea bolnavilor. Într-un număr extrem de mic de cazuri s-au constatat eozinofilie, creşterea nivelului Ig E şi depozite granulare formate din IgM, Ig G, C3 de-a lungul MBT. În sedimentul urinar sunt prezente leucocite, eritrocite şi cilindrii leucocitari. Proteinuria este moderată. IRA se prezintă mai frecvent sub aspect oliguric. Evoluţia, în majoritatea cazurilor, este favorabilă. Corticosteroizii accelerează vindecarea.

În cadrul NTIA idiopatice s-au izolat două subgrupe de cazuri: unul cu afectare glomerulară şi un altul cu asocierea uveitei. Acest din urmă subgrup, denumit şi **sindrom oculo-renal** sau nefropatie tubulointerstiţială şi uveită (NTIU) se caracterizează prin: uveită anterioară, leziuni interstiţiale renale granulomatoase şi răspuns bun la corticosteroizi; evoluţie ca IRA cu diureză păstrată.

IV. NEFROPATIILE TUBULOINTERSTIŢIALE CRONICE (NTIC)

A. DEFINIŢIE

Sunt boli renale progresive (indiferent de originea glomerulară, vasculară, chistică sau interstiţială) care produc leziuni tubulointerstiţiale caracterizate prin infiltrat inflamator celular interstiţial, atrofie, ectazie şi degenerescenţă tubulară, cu fibroză interstiţială în stadiile avansate. Aceleaşi modificări apar şi într-o afecţiune primitiv tubulointerstiţială. Spre deosebire de NTIA, lipsesc edemul interstiţial, eozinofilia, PMN. Clinic, domină simptomatologia tipului de insuficienţă tubulară şi modificările provocate de boala de bază.

B. ETIOLOGIA NTIC

1. Defecte de dezvoltare sau obstructive

- obstrucţia urinară cronică;
- refluxul vezicoureteral;
- rinichiul cu medulara spongioasă.

2. Medicamente

- analgetice/AINS;
- ciclosporina A;
- litiul;

- cisplatina;
- nitrozouree şi derivaţi.

3. Metale grele şi toxine exogene
- plumb, cadmiu, aur, mercur;
- nefrita endemică de Balcani.

4. Cauze metabolice
- hipercalcemia;
- nefrocalcinoza/nefrolitiaza;
- hiperoxaluria;
- depleţia de K;
- cistinoza;
- sarcoidoza.

5. Afecţiuni hematologice
- disproteinemii;
- limfoame, leucemii;
- hemoglobinuria paroxistică nocturnă;
- siclemia.

6. Boli cu transmitere genetică
- boala polichistică renală a adultului;
- alte boli chistice;
- sindrom Alport;
- nefrita ereditară interstiţială.

7. Imune
- amiloidoza;
- rejetul cronic de allografă;
- LES;
- vasculite;
- sindrom Sjögren;
- crioglobulinemia.

8. Cauze infecţioase
- pielonefrita cronică;
- TBC;
- lepra;
- echinococoza;
- mononucleoza infecţioasă.

9. Altele
- nefroangioscleroza hipertensivă;
- nefrita de iradiere.

C. SEMIOLOGIE - vezi şi capitolul IV.

Proteinuria
- sub 2g/zi;
- proteine cu greutate moleculară joasă (normal reabsorbite în tubul proximal).

Manifestări clinice în NTIC primitivă
- deteriorare lentă a funcţiei renale;
- HTA medie;
- edeme reduse;
- nicturie, poliurie;
- izostenurie;
- glicozurie fără hiperglicemie;
- proteinurie mică;
- dezechilibre electrolitice secundare afectării tubulare specifice.

D. PATOGENIE

Sunt implicate mecanisme imune şi neimune, într-o ordine şi măsură dependente de etiologia NTIC. În vasculite leziunile sunt iniţial provocate de mecanisme imune şi agravate prin mecanisme neimune, în timp ce în NTIC toxică sau obstructivă leziunile debutează prin mecanisme neimune şi eventual continuă prin mecanisme imune; eliberarea proteinei Tamm-Horsfall în urma agresiunii fizico-chimice a celulelor tubulare declanşează un răspuns imun datorită potenţialului imunogen ridicat al acesteia.

---

1. Insuficienţă tubulară;

2. Anomalii tubulare;

- scăderea capacităţii de concentrare;
- acidoză tubulară;
- insuficienţă tubulară (sindrom Fanconi parţial sau complet):
  - fosfaturie
  - bicarbonaturie
  - aminoacidurie
  - uricozurie
  - glicozurie
- hiponatremie;
- hiperkaliurie.

3. Tulburări endocrine:

- hipoaldosteronism hiporeninemic (hiperpotasemie, acidoză metabolică);
- deficienţa de vitamina D_3;
- deficienţa de eritropoietină.

4. Modificări ale sumarului de urină:

- sediment normal sau cu elemente celulare;
- proteinurie sub 3 g/zi.

---

1. Principalii **efectori imunologici** implicaţi în patogenia NTIC sunt: autoanticorpi citotoxici anti MBT, complexele imune circulante (CIC) sau formate local (CIL) şi limfocitele T4 sensibilizate. Numai într-un număr redus de cazuri (LES, sindrom Sjögren, sarcoidoză) şi după tratamente cu antibiotice s-au identificat în MBT depozite dense granulare formate din IgG, IgM, C3, iar în infiltratul inflamator peritubular şi interstiţial limfocite T4 şi T8. Reactanţii imuni fixaţi tisular au semnificaţie patogenică dacă se găsesc sub formă activă; depistarea lor este dificilă deoarece epitopii sunt blocaţi sau distruşi. Reactanţii imuni identificaţi în ser au relevanţă diagnostică scăzută întrucât unii dintre ei pot fi de fapt markeri lezionali lipsiţi de potenţial distructiv tisular.

2. Mecanismele neimunologice acţionează direct sau indirect. Metalele grele (Au, Pb, Ni etc.), razele de tip α sau γ, presiunea hidrostatică crescută sau unele toxine bacteriene produc direct leziuni tubulointerstiţiale. Alteori leziunile sunt mediate de enzime lizozomale (proteaze, elastaze) şi radicalii oxidanţi (O^-, H_2O_2, Cl^-) proveniţi din polimorfonucleare sau ca urmare a tulburărilor de coagulare şi vasculare. În NTIC mecanismele neimunologice sunt prevalente faţă de cele imunologice, fiind uneori singurele implicate în patogeneza leziunilor tubulointerstiţiale.

3. Principalii factori care determină afectarea frecventă a ţesutului tubulointerstiţial sunt:

- reţeaua capilară tubulară este bogată şi are o supafaţă întinsă prin care trece 20% din debitul cardiac;
- celulele tubulare sunt metabolic active şi vulnerabile la acţiunea agenţilor oxidanţi sau blocanţi enzimatici;
- unele substanţe sunt concentrate în celulele tubulare, atingând niveluri citotoxice;
- profilul ionic şi acidobazic al fluidului tubular favorizează precipitarea intratubulară sau activarea unor substanţe care astfel devin nocive;
- $\beta 2$ microglobulina nereabsorbită proximal provoacă leziuni tubulare distale;
- proteina Tamm-Horsfall eliberată din tubi este imunogenică.

Leziunile se găsesc acolo unde factorii patogenici sunt concentraţi şi activaţi: lanţurile

uşoare ale imunoglobulinelor, aurul, cuprul etc. provoacă leziuni tubulare proximale întrucât sunt reabsorbite şi concentrate proximal, în timp ce acidul uric produce leziuni tubulare distale deoarece pH-ul acid de la acest nivel favorizează precipitarea uraţilor.

4. Leziunile tubului contort proximal produc insuficienţă proximală. În cadrul acesteia, datorită scăderii reabsorbţiei de bicarbonat, se constituie acidoza tubulară de tip II hipopotasemică, hipercloremică, fără deficit anionic. În mod caracteristic acidoza se însoţeşte şi de alte semne de insuficienţă tubulară proximală: glicozurie, fosfaturie, aminoaciduric, uricozurie, kaliurie. Nivelul acidozei este redus datorită mecanismului autolimitativ generat de pierderea continuă a bicarbonatului: scăderea bicarbonatului seric provoacă un gradient de concentraţie - între lumenul tubilor şi celulele tubulare - suficient de mare pentru a forţa reluarea reabsorbţiei de bicarbonat. Capacitatea maximă de acidifiere a urinei este conservată, pH-ul urinar scăzând sub 5,5 după administrarea de clorură de amoniu. Datorită creşterii eliminării de citrat, litiaza renală şi nefrocalcinoza sunt rar întâlnite.

În funcţie de cauză şi intensitatea agresiunii, insuficienţa tubulară poate fi **completă** sau **parţială,** interesând numai reabsorbţia glucozei sau a aminoacizilor. Uneori insuficienţa tubulară este latentă şi se manifestă numai după probe de solicitare tubulară.

	INSUFICIENŢĂ TUBULARĂ PROXIMALĂ	INSUFICIENŢĂ TUBULARĂ DISTALĂ	
	Acidoză Tip II	Acidoză Tip I	Acidoză Tip IV
URINĂ			
BICARBONATUL	Crescut	Crescut	Crescut
POTASIUL	Crescut	Crescut	Scăzut
CALCIUL	Normal	Crescut	Scăzut
FOSFATUL	Crescut	Normal	Normal
CITRATUL	Crescut	Scăzut	?
AMINOACIZII	Crescut	Absentă	Absentă
GLUCOZA	Crescut	Absentă	Absentă
ACIDUL URIC	Crescut	Normal	Normal
SÂNGE			
ACIDOZA HIPERCLOREMICĂ	DA	DA	DA
POTASIUL	Scăzut	Normal sau scăzut	Crescut
FOSFATUL	Scăzut	Normal	Normal
CLINIC			
LITIAZA RENALĂ	Rară	Frecventă	Rară
NEFROCALCINOZA	Rară	Frecventă	Rară
OSTEOPOROZA	Rară	Frecventă	Rară

5. Insuficienţa tubulară distală se caracterizeaza prin poliurie, hiponatremie şi acidoză hipercloremică normo sau hiperpotasemică. Poliuria şi hiponatremia sunt consecinţa incapacităţii tubului contort distal de a absorbi sodiul şi apa. Acidoza tubulară distală este de două tipuri: tipul I hipo sau normopotasemică şi tipul IV hiperpotasemică. Tipul III de acidoză tubulară este mixt: proximal şi distal.

În tipul I acidoza este rezultatul pierderii capacităţii tubului distal de a secreta H^+, secreţie dependentă de reabsorbţia Na^+ şi de gradientul electronegativ tubular. Hipopotasemia este consecinţa pierderilor urinare de K^+.

În tipul IV de acidoză tubulară potasiul seric este crescut deoarece excreţia tubulară distală de potasiu scade ca urmare a unui hipoaldosteronism hiporeninemic.

Afectarea porţiunii proximale a tubului separat de cea distală este explicată prin originea embriologică deosebită a celor două segmente tubulare şi prin deosebirile de metabolism celular. Uneori insuficienţa tubulară este incompletă interesând numai unul sau două

mecanisme tubulare (exemplu - reabsorbţia glucozei şi/sau a aminoacizilor). Alteori insuficienţa tubulară nu are expresie clinică, fiind relevată exclusiv prin teste de provocare.

6. Frecvent **modificările glomerulare** coexistă cu cele tubulare, având semnificaţie prognostică defavorabilă. În unele cazuri leziunile tubulointerstiţiale afectează unitatea funcţională a întregului nefron şi induc modificări glomerulare secundare prin mecanism feed-back, prin tulburări ischemice vasculare sau prin extinderea leziunilor. Mult mai frecvent însă glomerulii şi tubii sunt afectaţi concomitent: în vasculite apar anticorpi anti-MBG şi anti MBT, mai ales în forma rapid progresivă de afectare glomerulară; alteori se evidenţiază amiloid; atât la nivel glomerular, cât şi tubular în unele glomerulopatii primare s-a găsit un infiltrat inflamator interstiţial format din mononucleare - în unele cazuri predomină limfocitele T, în altele limfocitele B sau monocitele. Această diversitate a compoziţiei infiltratului inflamator sugerează că nu este vorba de o reacţie secundară tubulară; infiltratul reprezintă parte a unui proces primar lezional care afectează concomitent glomerulii şi tubii. LES oferă cel mai clar exemplu de lezare concomitentă a celor două structuri ale nefronului, modificările tubulointerstiţiale fiind frecvent asociate formei proliferative de glomerulopatie lupică (lipsesc în forma membranoasă).

E. MECANISME DE PROGRESIE ALE IRC ÎN NTIC

Scăderea capacităţii de concentrare se corelează cu creşterea volumului interstiţial, reducerea suprafeţei epiteliului tubular proximal şi a celui din segmentul gros ascendent al ansei Henle. A fost evidenţiată prezenţa limfocitelor T în vecinătatea şi între celulele epiteliale.

Morfologic: edem, colagen, proteoglicani, limfocite, monocite, fibroblaşti activaţi, precum şi Ac şi complement, evidenţiate prin microscopie optică, imunofluorescenţă sau metode histochimice.

Mai multe mecanisme stau la baza interacţiunii dintre relaţia structură - funcţie şi afectarea renală.

1. anatomic - inflamaţia determină obstrucţie tubulară, cu reducerea fluxului urinar. Inflamaţia interstiţială şi fibroza produc ocluzie tubulară cu creşterea presiunii intratubulare, cu atrofie tubulară şi depozite intratubulare.

2. vascular - creştere rezistenţa vasculară paralel cu fibroza tubulară progresivă. Scade volumul capilarelor peritubulare în zona inflamată, edemaţiată sau fibrozată.

Procesele tubulointerstiţiale pot transforma aceste zone în teritorii relativ avasculare.

Creşterea suprafeţei capilarelor glomerulare a fost demonstrată la GN membranoase şi mezangioproliferative cu leziuni interstiţiale sclerozante. Creşterea presiunii capilare glomerulare este rezultatul acestor leziuni. Hipertensiunea intraglomerulară poate duce la scleroză mezangială şi agravarea leziunii glomerulare. Aceste mecanisme sunt funcţionale când leziunea este incipientă. Pentru ca ele să fie funcţionale, reducerea suprafeţei vaselor peritubulare trebuie să determine creşterea suficientă a rezistenţei postglomerulare, astfel încât creşterea compensatorie a presiunii hidraulice glomerulare nu poate readuce filtrarea la nivele normale.

3. feedback-ul tubulo-glomerular - în fibroza tubulointerstiţială, modificările structurale definitive compromit autoreglarea fluxului sanguin renal, sugerând astfel importanţa feedback-ului tubuloglomerular.

Pierderea capacităţii de autoreglare semnifică lipsa de sensibilitate a arteriolei glomerulare la semnalul de feed-back tubuloglomerular sau chiar lipsa semnalului. Un efect important îl are presiunea interstiţială asupra sensibilităţii mecanismelor de feedback. Efectul modulator menţionat se transmite prin sistemul local renină angiotensină sau prin alterarea producţiei locale de PG.

4. Osmotic - în tubulii cu leziuni incipiente există atrofie a regiunilor interstiţiale şi aplatizarea epiteliului de-a lungul tubului proximal şi a ramului ascendent al ansei Henle.

Gradientul osmotic normal este diminuat consecutiv prin scăderea transportului Na^+ în ramul gros ascendent. Consecinţa este o diminuare în absorbţia apei din filtrat, rezultatul fiind hipostenurie şi poliurie. Filtrarea glomerulară scade ca urmare a creşterii

conţinutului de solviţi şi apă din fluidul tubular, prin mecanism de reglare adaptativă a procesului de filtrare în condiţiile insuficienţei tubulare. Adaptarea include reducerea presiunii capilare glomerulare (p_{gc}) şi a coeficientului de filtrare (K_f).

Feedbackul se exprimă şi în nefronii corticali şi juxtamedulari, generând o reducere a debitului de renină din aparatul juxtaglomerular.

Elementele acute ale bolii tubulointerstiţiale corespund unor leziuni potenţial reversibile; atrofia tubulară şi fibroza reprezintă pierderea definitivă a funcţiei renale.

Mecanismele leziunilor tubulointerstiţiale

- Ag din celulele renale şi membrana bazală tubulară;
- haptene şi droguri conjugate ca antigene nefritigene;
- Ag bazate pe similitudinea moleculară;
- Ag extrarenale în depozite preformate sau depozite imune in situ.

F. UROPATIA OBSTRUCTIVĂ (UO)

1. Nosologie

Există 3 termeni: uropatia obstructivă, nefropatia obstructivă şi hidronefroza care, deşi consideraţi practic sinonime, definesc entităţi diferite. Uropatia obstructivă defineşte modificările structurale ale tractului urinar care îngreunează fluxul urinar astfel încât este nevoie de o presiune crescută pentru a traversa zonele stricturate; aceste modificări pot sau nu să se asocieze cu lezarea parenchimului. Proximal de obstrucţie apare dilataţie. Hidronefroza este termenul folosit pentru a defini această dilataţie. Nu orice dilataţie a ureterului şi sistemului pielocaliceal semnifică însă obstrucţie.

Dilataţia tractului urinar poate avea diverse **cauze:**

- flux urinar crescut:
  - diabet insipid;
  - diureză crescută.
- congenitale:
  - megacalice congenital;
  - megaureter;
  - calice extrarenale congenitale;
  - pelvis extrarenal.
- sarcina;
- anastomoză postureterală;
- cauze inflamatorii acute sau cronice;
- reflux vezicoureteral;
- distensie vezicală; vezica neurologică din neuropatia diabetică;
- medicamente.

Toate aceste afecţiuni (situaţii) se pot asocia şi cu afectarea parenchimului.

Nefropatia obstructivă (NO) defineşte afectarea renală rezultată din îngreunarea fluxului urinar; se datoreşte presiunii anormale retrograde care are efect direct pe parenchimul renal.

2. Incidenţă

Nefropatia obstructivă are distribuţie bimodală, cu incidenţă maximă la copiii sub 6 ani (datorită anomaliilor congenitale ale tractului urinar) şi la persoane peste 60 ani, în special bărbaţi (frecvenţa crescută a hiperplaziei şi a cancerului de prostată).

3. Clasificare

a. În funcţie de **grad:**

- de grad mare - când este completă;
- de grad mic - când este parţială sau incompletă.

b. În funcţie de **durată:**

- de scurtă durată - acută; este de obicei reversibilă (trecerea unui calcul, cheag de sânge, papilă necrozată);
- cu instalare lentă, evoluţie prelungită - cronică (anomaliile congenitale ureteropelvice şi ureterovezicale, fibroză retroperitoneală).

c. În funcţie de **sediul obstrucţiei:**

- obstrucţie de tract urinar superior - localizată deasupra joncţiunii ureterovezicale; de obicei este unilaterală;
- obstrucţie de tract urinar inferior - localizată sub joncţiunea ureterovezicală; este bilaterală.

4. Cauzele nefropatiei obstructive

a. Cauzele intrinseci

(1) Intraluminale

● **Intrarenale**

- precipitarea de cristale de acid uric în lumenul tubular (nefropatia urică); apare în special în neoplaziile limfo şi mieloproliferative, mai ales în timpul tratamentului chimio şi radioterapic;
- sulfamide: sulfadiazina produce obstrucţie intrarenală şi depozite extrarenale de cristale cu anurie; profilaxia se face prin hidratare corectă şi/sau folosirea altor antibiotice;
- administrarea de aciclovir poate produce obstrucţie acută intrarenală;
- în mielomul multiplu, apariţia IRA este secundară infecţiei; precipitarea proteinei Bence-Jones nu a fost dovedită; insuficienţa renală poate fi legată mai mult de efectul toxic decât de cel obstructiv al proteinei Bence-Jones.

● **Extrarenale**

- calculi - sediile cele mai frecvente de cantonare a calculilor sunt: calice, joncţiunea ureteropelvică, locul de arcuare posterioară a ureterului din adevăratul pelvis, în apropierea pelvisului posterior unde ureterul este traversat anterior de vasele sanguine pelvice şi ligamentul larg, joncţiunea ureterovezicală. Obstrucţia, în cazul calculilor, este unilaterală;
- ţesut papilar necrozat - în necrozele papilare din anemia falciformă, abuzul de analgetice, amiloidoza renală, PNA în special la diabetici;
- cheaguri de sânge;
- emboli fungici.

(2) Intramurale

(a) Funcţionale

● **ureterale:**

- disfuncţionalitatea joncţiunii ureteropelvice: apare frecvent la copiii sub 1 an, când este bilaterală; devine unilaterală după vârsta de 1 an. Disfuncţionalitatea se datorează preponderenţei, la nivelul ureterului, a fibrelor musculare netede longitudinale şi scăderii sau absenţei fibrelor circulare; obstrucţia joncţiunii ureteropelvice se poate asocia cu angulare anormală a ureterului sau cu prezenţa de vase renale aberante.
- defect funcţional al joncţiunii ureterovezicale: apare de obicei la băieţi; este unilateral, mai frecvent pe stânga; se caracterizează prin predominanţa musculaturii netede circulare cu absenţa fibrelor longitudinale.

● **vezicale** (vezica neurologică):

❖ **congenitale:**

- leziuni de neuron central - cu disfuncţie spastică a vezicii şi micţiune involuntară;
- leziuni ale măduvei spinării ce produc atonie flască a vezicii urinare.

În ambele există reziduu vezical cu reflux vezicoureteral, dilataţie ureterală şi creşterea presiunii retrograde asupra parenchimului renal.

❖ **dobândite** (la adulţi)

- scleroza multiplă;
- diabet zaharat;
- leziuni traumatice ale coloanei;
- boli cerebrale avansate, Parkinson.

(b) Anatomice

- stricturi uretrale după intervenţii chirurgicale retroperitoneale;
- tumori;

- infecţii granulomatoase (se produc stricturi în special după tratament);
- valve uretrale anterioare şi posterioare;
- ureterocel;
- stricturi uretrale secundare manevrelor instrumentale, intervenţiilor chirurgicale, infecţiilor gonococice;
- fimoză, stenoză de meat, abcese periuretrale;
- litiază uretrală.

b. Cauze extrinseci

În funcţie de sistemul de origine a obstrucţiei, pot fi clasificate în:

(1) Sistemul de reproducere

- la bărbaţi: hiperplazia benignă de prostată, adenocarcinom de prostată;
- la femei:
  - uterine:
    - sarcina (cea mai frecventă cauză) produce obstrucţie mai mare pe dreapta; staza ureterală este secundară creşterii nivelului progesteronului;
    - tumori benigne şi maligne: fibroadenom, carcinom cervical;
    - prolaps uterin;
    - endometrioză uterină.
  - ovariene: abcese, tumori, chisturi.

(2) Tractul gastrointestinal

- inflamaţii granulomatoase intestinale (boala Crohn) - pot produce obstrucţie prin extinderea procesului inflamator retroperitoneal. Obstrucţia apare pe dreapta.
- diverticulite, abcese apendiculare - pot produce obstrucţie extrinsecă;
- pancreatitele cronice, prin dezvoltarea de pseudochisturi, pot produce obstrucţie ureterală pe stânga;
- neoplasme colonice.

(3) Sistemul vascular

- anevrisme ale aortei abdominale sau ale arterei iliace externe sau comune;
- vase aberante - pot produce obstrucţia joncţiunii ureteropelvice;
- ureterul „retrocav"este o anomalie congenitală în care ureterul drept trece posterior faţă de vena cavă; dezvoltă obstrucţie cronică progresivă cu infecţii cronice ale tractului urinar; este mai frecventă la sexul masculin;
- dilataţia venelor ovariene (tromboflebită) poate produce obstrucţia ureterului drept.

(4) Spaţiul retroperitoneal

- tumori primitive (limfoame, sarcoame) sau metastatice (cervix, colon, vezică urinară);
- fibroză retroperitoneală:
  - idiopatică - fibroză retroperitoneală de cauză necunoscută, apare cu frecvenţă egală pe sexe, în decada 5-6 de viaţă; fibroza afectează ureterul în treimea medie şi poate afecta şi aorta, vena cavă, muşchiul psoas. În etiopatogenie au fost implicaţi: metisergidul şi LSD (lysergic acid dietylamide);
  - secundară altor procese: sarcoidoză, purpură Henoch-Schönlein, infecţii cronice de tract urinat, gonoree, TBC etc.

5. Patogenie

a. Răspunsul ureteral la obstrucţia ureterală

Lanţul de evenimente ce se produc după debutul obstrucţiei ureterale este reprezentat de alterarea activităţii fiziologice a ureterului şi pelvisului renal. În mod normal, urina se scurge din rinichi către vezica urinară datorită:

- peristalticii ureterale;
- presiunii hidrostatice (gravitaţiei);
- presiunii de filtrare glomerulară.

Peristaltica ureterului şi pelvisului generează presiuni intraluminale mari necesare propulsării unui bolus de urină, fără a permite transmiterea acestor presiuni către parenchimul renal. Peristaltica ureterală este rezultatul a 2 forţe dinamice: longitudinale şi circulare.

Mişcarea iniţială a ureterului în transmiterea fluxului urinar este **în sus** prin contracţia proximală a fibrelor circulare ale peretelui ureteral, ceea ce duce la formarea unui bolus de urină. După ce fibrele circulare închid complet lumenul (proces numit **coaptaţie**), încep să se contracte fibrele longitudinale şi bolusul este propulsat în jos, de-a lungul ureterului. Presiunea bazală în ureter, care este egală cu cea din pelvis, creşte în timpul coaptaţiei până la 10-20 mmHg, dar, datorită coaptaţiei, această presiune maximală nu se transmite pelvisului renal, astfel încât presiunea din pelvis depăşeşte rar 4 mmHg.

În timpul unei obstrucţii acute:

- la 3 minute de la obstrucţie presiunea bazală, cea maximală intraluminală precum şi tensiunea în peretele ureteral cresc de aproape 2 ori;
- la 5-20 minute, tensiunea bazală din peretele ureteral este aproape egală cu cea maximală, dar valoarea maximală se modifică foarte puţin;
- la 1 oră de la obstrucţie, valorile bazale şi maximale sunt de 3 ori mai mari decât în condiţii normale, dar nu diferă unele de altele; presiunea bazală intraureterală creşte de aproape 3 ori faţă de normal, dar nu se mai modifică în timpul contracţiei. La acest punct, coaptaţia nu mai apare şi presiunile generate de peristaltica ureterului se transmit pelvisului renal; orice creştere a presiunii duce la dilataţia ureterului.

În ureterul dilatat datorită obstrucţiei, valorile bazale ale tensiunii în perete şi presiunile intramurale sunt crescute şi aproape egale cu cele maximale; valorile maximale nu diferă decât puţin faţă de cele normale. Menţinerea unei presiuni normale se face cu sacrificiul creşterii diametrului ureterului.

Alterările renale apar la scurt timp după instalarea obstrucţiei acute; leziunile sunt cu atât mai severe cu cât timpul instalării obstrucţiei este mai scurt. În obstrucţia produsă de trecerea unui calcul presiunea maximă în ureter poate ajunge până la 40-50 mmHg. La bolnavii cu obstrucţii congenitale care sunt statice, funcţia renală se menţine satisfăcătoare până în decada 5-6. Astfel, alterările la nivel renal sunt potenţate de factori care cresc acut presiunea intraureterală (aport crescut de lichide şi/sau după administrarea de diuretice) şi/sau cresc gradul obstrucţiei.

b. Răspunsul renal la obstrucţia ureterală

Răspunsul rinichiului la obstrucţie ureterală completă				
	P_{uret}	P_{prox}	RFG	FSR
Bilaterală				
- acută	↑↑	↑ (300%)	↓	?
- cronică	↑	↑ (100%)	↓	↓ (30%)
Unilaterală				
- acută	↑↑	nemodif./↑	↓	↑ (50%)
- cronică	↑	↓(30%)	↓	↓ (40%)

P_{uret} = presiunea ureterală; P_{prox} = presiunea în tubii proximali; RFG = rata filtrării glomerulare; FSR= flux sanguin renal.

Efectele depind de durata şi gradul obstrucţiei.

Modificările **imediate** după obstrucţia ureterală în presiunea intratubulară depind de **fluxul urinar:** în condiţii de hidropenie, presiunea nu se modifică, dar când fluxul urinar este crescut, presiunea intratubulară poate creşte până la 60 mmHg sau mai mult, putând egala presiunea de filtrare glomerulară; în primele 24 ore aceste presiuni scad progresiv.

După 24 ore de la instalarea obstrucţiei acute, persistenţa acestor presiuni mari depinde de 2 factori: volumul urinar (deci fluxul tubular) şi uni- sau bilateralitatea obstrucţiei. În cazul obstrucţiei unilaterale, după 24 ore de la instalarea obstrucţiei, presiunea intratubulară este apropiată de cea normală. În cea bilaterală, presiunea intratubulară rămâne crescută.

c. Modificările hemodinamice în timpul obstrucţiei acute/cronice contribuie la patogeneza nefropatiei obstructive. FSR scade după instalarea obstrucţiei ureterale: la 50% după 3-4 zile de la obstrucţie, la 30% după aproximativ 4 săptămâni.

Modificările FSR după obstrucţia ureterală se petrec în 3 etape:

(1) iniţial, în prima oră postobstrucţie, FSR creşte peste valorile normale şi se asociază cu creşterea progresivă a presiunii ureterale, consecinţă a efectului direct al presiunii ureterale crescute pe fluxul sanguin din medulara internă. Fluxul sanguin din medulara internă scade în timpul obstrucţiei ureterale. Deoarece medulara internă este sediul producţiei de hormoni vasoactivi (PG), scăderea fluxului sanguin la acest nivel duce la tulburări ale secreţiei acestor hormoni ceea ce va scădea abrupt rezistenţa vasculară.

(2) în a 2-a etapă, la 2-5 ore de la obstrucţie, FSR începe să scadă în timp ce presiunea ureterală continuă să crească. Această etapă este parţial consecinţa creşterii rezistenţei renale, secundar efectului presiunii ureterale crescute asupra interstiţiului renal.

(3) în a 3-a fază, presiunea ureterală începe să revină la valorile normale, dar RFG continuă să scadă. În această fază se produce o creştere a rezistenţei vasculare preglomerulare, secundară acţiunii TxA_2 şi angiotensinei (vasoconstrictori potenţi) şi scăderii producţiei de oxid nitric (vasodilatator).

6. Modificări histologice în rinichi

Alterările anatomice renale din obstrucţia ureterală sunt cauzate de mai mulţi factori:

- creşterea presiunii ureterale;
- scăderea FSR;
- invazia de macrofage şi limfocite;
- infecţia bacteriană.

a. Macroscopic - rinichii hidronefrotici au pelvis dilatat cu papile aplatizate sau dilatate. Iniţial sunt afectate ductele Bellini, celelalte structuri papilare şi, în final, ţesutul cortical renal; în fazele avansate cortexul renal este redus la o lamă de ţesut ce înconjoară un pelvis imens dilatat.

b. Microscopic - iniţial, dilatarea sistemului tubular, în special a ductelor colectoare şi a segmentelor tubulare distale; ulterior, atrofia şi aplatizarea celulelor tubilor proximali;

- de obicei nu există afectare glomerulară; uneori uşoară fibroză periglomerulară;
- sechelar: fibroză interstiţială şi infiltrat cu mononucleare;
- infecţia se poate asocia cu apariţia de modificări de pielonefrită.

7. Fiziopatologia renală în nefropatia obstructivă

a. Funcţia renală înainte de ridicarea obstrucţiei

(1) Funcţia glomerulară

În obstrucţia de grad mare, RFG scade mult; dacă obstrucţia este bilaterală, apare insuficienţă renală progresivă. Chiar când obstrucţia este totală, filtrarea glomerulară se menţine (la valori mai mici) datorită reabsorbţiei tubulare continue de H_2O şi sodiu, dilataţiei ureterale, trecerii retrograde a lichidului prin sistemul limfatic.

(2) Funcţia tubulară

După obstrucţia incompletă ureterală, alterările funcţiei tubulare sunt cele mai frecvente sechele ale nefropatiei obstructive cronice: defectele majore sunt la nivelul segmentelor distale, ceea ce duce la incapacitatea de concentrare urinară, cu apariţia poliuriei, care poate fi primul simptom al nefropatiei obstructive; secundar pot apărea deshidratare şi hipernatremie datorită incapacităţii de reabsorbţie a apei libere; uneori tabloul poate îmbrăca aspectul de diabet insipid nefrogen. Cauza acestui defect este scăderea osmolarităţii medularei renale (secundară creşterii fluxului sanguin medular şi scăderii reabsorbţiei de sodiu în ramura ascendentă a ansei Henle); se adaugă scăderea permeabilităţii pentru apă a tubilor colectori secundară scăderii răspunsului acestuia la vasopresină. De asemenea contribuie şi creşterea excreţiei de solviţi.

Alte defecte ale funcţiei tubulare constau în incapacitatea de a secreta încărcătura acidă şi K; acestea se datorează scăderii nivelului aldosteronului sau lipsei de răspuns a segmentelor tubulare distale la aldosteron. Ca urmare, pH-ul urinar este anormal de crescut la orice nivel al acidozei metabolice. Defectul de acidifiere apare atât în obstrucţia unilaterală, cât şi în cea bilaterală. Apare o acidoză metabolică hipercloremică hiperpotasemică şi, la orice nivel al RFG, excreţia K este scăzută.

b. Funcţia rinichiului după ridicarea obstrucţiei

(1) RFG şi FSR

Relaţia dintre durata obstrucţiei şi gradul recuperării funcţiei renale după ridicarea obstrucţiei nu este cunoscută. După ridicarea obstrucţiei, FSR are tendinţa să crească şi RFG tinde să rămână la fel sau creşte puţin.

După ridicarea unei obstrucţii de numai 24 ore pierderea de nefroni rămâne permanentă, dar cu prezervarea RFG totale datorită creşterii RFG per nefron în nefronii restanţi funcţionali. În nici un caz recuperarea nu este totală!

După ridicarea obstrucţiei uni sau bilaterale, FSR este scăzut, cu redistribuire intrarenală a sângelui şi scădere mai mare a fluxului cortical. Această reducere se asociază cu creşterea sau, cel puţin, revenirea la normal a fluxului plasmatic din medulara internă. Redistribuirea sângelui se însoţeşte şi de redistribuirea RFG per nefron: RFG scade în toţi nefronii (de suprafaţă şi juxtamedulari), dar scăderea este mai mare în cei de suprafaţă decât în cei juxtamedulari.

(2) Funcţia tubulară

● După ridicarea unei **obstrucţii complete bilaterale** se produc natriureză şi diureză crescute (**„diureza postobstructivă"**); acestea sunt determinate de mai mulţi factori:

- volumul extracelular crescut ca urmare a administrării de lichide (înainte de ridicarea obstrucţiei) în perioada de identificare a cauzei IRA;
- acumularea de substanţe relativ neresorbabile, cum ar fi ureea, care determină o diureză osmotică cu pierdere mare de apă şi sodiu;
- diureza postobstructivă este inadecvat de mare fie datorită unui defect intrinsec al funcţiei tubulare renale, fie datorită unui agent umoral ce se acumulează în perioada anuriei (factori natriuretici) şi care afectează direct reabsorbţia de apă de către tubii renali.

● După ridicarea unei **obstrucţii unilaterale** nu apare diureză postobstructivă. În ciuda scăderii RFG a rinichiului obstrucţionat faţă de cea a rinichiului funcţional normal contralateral, apare o creştere a excreţiei fracţionate de sodiu şi apă în rinichiul obstructiv. Diferenţa faţă de obstrucţia bilaterală este determinată de un aport de fluid mai mare în nefronii corticali după ridicarea obstrucţiei bilaterale; după ridicarea obstrucţiei unilaterale, creşterea excreţiei fracţionate de sodiu şi apă se datorează creşterii aportului de sodiu şi apă în nefronii profunzi. Aceasta indică scăderea capacităţii de concentrare urinară după ridicarea obstrucţiei, defect ce nu răspunde la vasopresină. Defectul de concentrare urinară este determinat de distrugerea nefronilor juxtamedulari sau profunzi; scăderea numărului de nefroni cu anse lungi deteriorează capacitatea lor de a crea hipertonie medulară. Poate contribui şi scăderea concentraţiei solviţilor în interstiţiul papilar în timpul obstrucţiei; această scădere poate fi perpetuată de o relativă creştere a fluxului sanguin în structurile papilare; RFG per nefron este scăzută la 50-60%, în timp ce în medulara internă, fluxul sanguin este fie neschimbat, fie uşor crescut.

● **Capacitatea de acidifiere urinară** este scăzută atât după ridicarea unui obstacol unilateral, cât şi a unuia bilateral. pH-ul urinar este crescut (> 7) şi nu este influenţat de încărcarea acidă. Defectul se datorează fie scăderii secreţiei H^+ în tubii distali ai nefronilor superficiali şi în tubii contorţi, fie scăderii reabsorbţiei HCO_3^- în nefronii juxtamedulari. La pacienţii cu nefropatie obstructivă s-a descris o acidoză metabolică hipercloremică hiperpotasemică. La unii bolnavi acest defect se poate datora hipoaldosteronismului, iar la alţii, scăderii răspunsului tubilor colectori medulari (unde are loc secreţia H^+) la aldosteron.

● **Reabsorbţia fosfaţilor** este modificată. După ridicarea unei obstrucţii unilaterale, excreţia fosfaţilor scade şi a sodiului creşte. Scăderea excreţiei fosfaţilor este determinată de hipoperfuzie şi nu de lipsa de răspuns a tubilor renali la PTH sau a modificării capacităţii intrinseci tubulare de reabsorbţie a fosfaţilor. Scăderea RFG per nefron şi a fracţiei filtrate de fosfaţi, cuplate cu reabsorbţia proximală crescută de sare şi apă duc, în final, la scăderea excreţiei de fosfaţi.

● După ridicarea unei obstrucţii bilaterale poate apare **hipomagneziemie.** După ridicarea unei obstrucţii unilaterale creşte excreţia magneziului datorită scăderii reabsorbţiei de apă, sare şi magneziu în ramura ascendentă groasă a ansei Henle.

● Pot apărea în timpul obstrucţiei **alterări ale metabolismului renal:**

- fosfataza alcalină din tubii proximali scade în timpul obstrucţiei şi revine la normal după ridicarea ei;

- fosfataza acidă nu se modifică mult în timpul obstrucţiei, dar activitatea ei creşte după ridicarea obstrucţiei;

- activitatea glucozo- 6- fosfatdehidrogenazei şi a 6- fosfogluconat dehidrogenazei din tubii proximali creşte în timpul obstrucţiei; după ridicarea obstrucţiei activitatea lor se menţine crescută timp de circa 48 ore, apoi revine la normal în circa 6 zile;

- activitatea Na^+/K^+-ATP-azei scade precoce după instalarea obstrucţiei; acest lucru se datorează modificării compoziţiei lipidice a membranei bazolaterale din celulele tubulare proximale;

- după ridicarea unei obstrucţii unilaterale, în rinichiul afectat consumul de oxigen, preluarea şi oxidarea glutaminei sunt scăzute; gluconeogeneza din glutamină sau alfa cetoglutarat este scăzută; amoniogeneza din glutamină este scăzută; nivelurile de glutamat şi ATP sunt scăzute.

8. Clinica

a. Tulburările de diureză

În cazul unei obstrucţii bilaterale complete sau unilaterale pe rinichi unic (funcţional sau anatomic) se instalează **anurie.**

În obstrucţiile parţiale poate apărea **poliurie** care domină uneori tabloul clinic.

În obstrucţiile intermitente, se întâlneşte anurie sau oligurie urmate de poliurie bruscă (secvenţialitate în ambele direcţii).

b. Simptome vezicale

Tulburările de micţiune - dificultăţi în începerea micţiunii, scăderea forţei şi mărimii jetului, disurie, retenţie acută de urină sunt tipice în stricturile uretrale, hipertrofia benignă a prostatei, vezica neurologică, tumorile vezicii urinare sau ale prostatei care afectează colul sau inervaţia vezicii urinare.

c. Durerea şi creşterea dimensiunilor rinichiului

Durerea poate fi primul simptom. În obstrucţiile acute sau rapid instalate ale ureterului apare durere de intensitate crescândă iradiată în testicule sau labii. În obstrucţiile instalate lent, durerea poate lipsi sau bolnavul se plânge de dureri surde în flanc, accentuate de ingestia mai mare de lichide sau de administrarea de diuretice.

Durerea în flanc în timpul micţiunii este **patognomonică** pentru refluxul vezicoureteral. În obstrucţiile de lungă durată se poate evidenţia nefromegalia.

d. Deteriorarea, aparent fără cauză, a funcţiei renale

Semnele clinice de uremie pot fi primul simptom la un pacient cu obstrucţie necunoscută, în special în obstrucţiile lent instalate, cum ar fi fibroza retroperitoneală. Obstrucţia de tract urinar trebuie luată în discuţie la pacienţii fără istoric de boli renale şi sediment urinar relativ benign sau la bolnavi cunoscuţi cu boală renală care dezvoltă brusc o prăbuşire inexplicabilă a funcţiei renale.

e. Simptomele infecţilor urinare (care sunt recurente şi rezistente la tratament) ridică suspiciunea unei obstrucţii.

f. Policitemia se poate asocia hidronefrozei şi poate dispărea după intervenţiile chirurgicale corectoare. Modul în care hidronefroza stimulează producţia de eritropoietină este necunoscut.

g. HTA se poate asocia hidronefrozei acute sau cronice uni sau bilaterale. În hidronefroza bilaterală, HTA este determinată de retenţia de sodiu şi apă (HTA volum - dependentă) şi se corectează postoperator prin diureza postobstructivă; nivelul reninei plasmatice este normal sau scăzut.

În obstrucţia ureterală unilaterală, HTA poate fi renin-dependentă şi se corectează după corecţia chirurgicală.

h. Acidoza hiperpotasemică hipercloremică este determinată de scăderea capacităţii de acidifiere urinară şi de scăderea excreţiei de K. Prezenţa unei asemenea acidoze, în special la un vârstnic, impune căutarea unei uropatii obstructive.

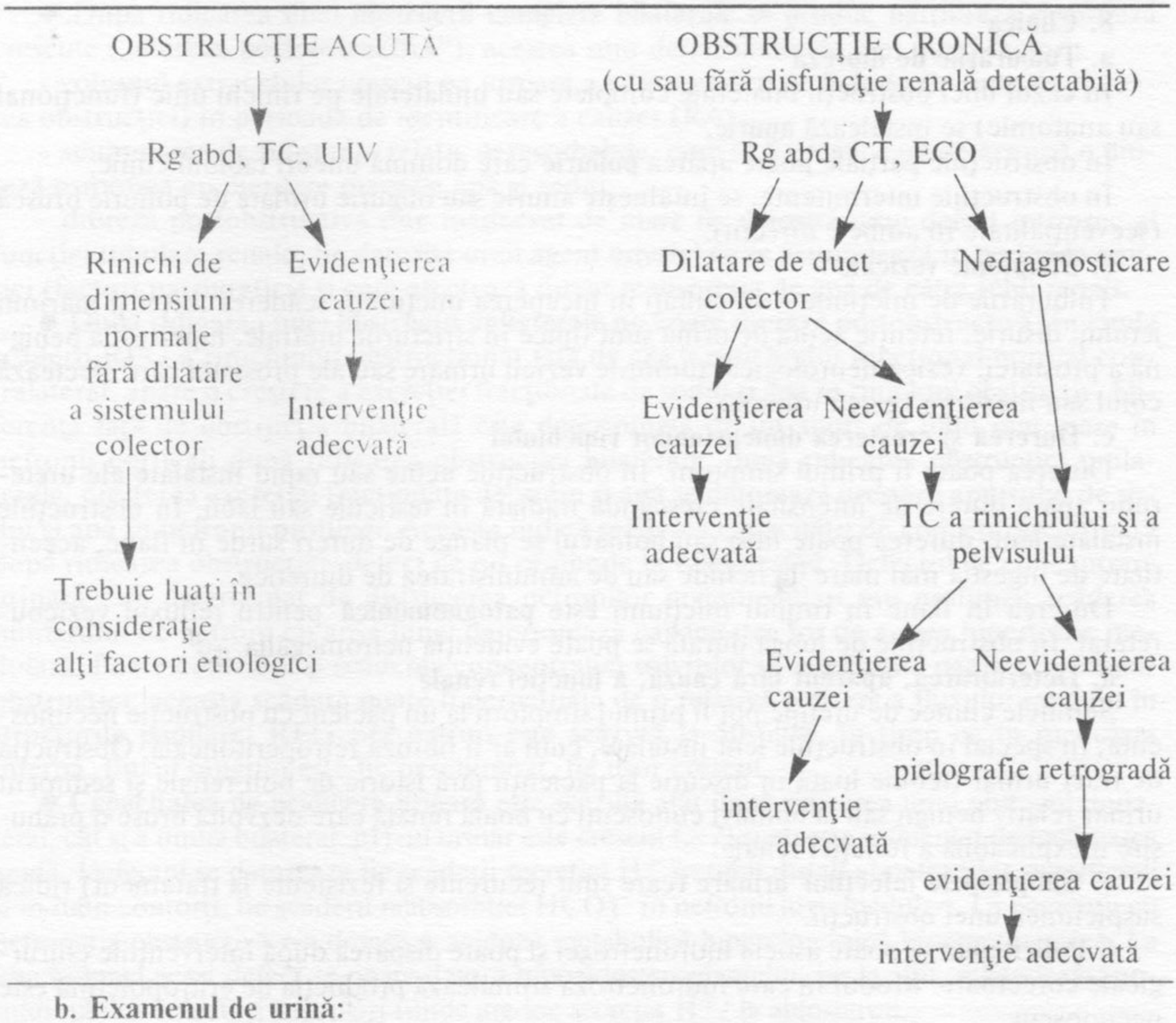
9. Investigaţii paraclinice

Modalităţile paraclinice cu care se începe investigarea unui bolnav cu obstrucţie de tract urinar depind de modul de prezentare a pacientului; debutul variază de la simpla durere instalată brusc la tablou de IRA şi anurie. Protocolul este variabil în cazurile acute şi cronice.

Înainte de începerea investigaţiilor, este necesară o anamneză completă şi un istoric al bolii: prezenţa de simptome similare în antecedente, istoric de ITU, medicamente administrate, instalarea modificărilor diurezei (abruptă, gradată, cu fluctuaţii).

a. Examenul obiectiv poate evidenţia:

- dureri la palparea unghiului costovertebral;
- masă palpabilă şi percutabilă în flanc;
- Giordano (+), apărare musculară în infecţiile acute;
- distensia abdomenului şi ileus dinamic se pot asocia unei colici renale;
- palparea vezicii urinare (glob vezical).



b. Examenul de urină:

- hematuria solitară poate sugera calcul, papile necrozate, tumoră;
- hematurie + bacteriurie + pH urinar > 7,5 - apar în obstrucţii cronice complicate cu infecţie cu germeni ureazosecretori;
- bacteriurie + cilindri leucocitari + leucociturie → PNA;
- prezenţa de cristale de sulfonamidă sau cistină sau acid uric;

c. Examene uzuale sanguine: uree şi creatinină sanguine.

d. La un bolnav numai cu **durere,** fără o scădere a funcţiei renale, suspiciunea majoră este de calcul; investigaţiile se încep cu **radiografia abdominală simplă** care:

- evidenţiază conturul şi mărimea rinichilor;

- evidenţiază calculii radioopaci (peste 90% din totalitatea calculilor) dacă nu sunt prea mici sau dacă nu se suprapun pe structuri osoase;

- calculii renali trebuie diferenţiaţi de ganglioni limfatici mezenterici calcificaţi, calcificări ale grilajului costal, calculi biliari, medicamente solide (comprimate) în tractul intestinal;

- informaţiile cele mai bune se obţin în calculii coraliformi, care nu pot fi confundaţi cu alte modificări.

Dacă se evidenţiază **calculi** sau clinica este sugestivă pentru calculi, următoarea treaptă este **UIV,** care evidenţiază, ca şi în alte obstrucţii acute, mai mult scăderea filtrării substanţei de contrast decât efectele structurale ale obstrucţiei. Opacifierea parenchimului este întârziată comparativ cu rinichiul sănătos contralateral; creşte densitatea nefrogramei în timp; opacifierea sistemului colector este întârziată. În cazul calculului obstructiv unilateral tratamentul este simptomatic dacă rinichiul contralateral este normal. Se poate aştepta (cu tratament medical) mai multe zile migrarea calculului, care va fi verificată ulterior prin radiografia abdominală simplă sau pe UIV. Dacă obstrucţia produsă de calcul este staţionară sau hidronefroza este severă se impune tratament chirurgical sau litotriţie.

La gravide, investigaţiile radiologice sunt contraindicate; ecografia ajută la diagnostic prin evidenţierea gradului de dilataţie a sistemului pielocaliceal. La nevoie se poate efectua nefrograma cu radiohipurat care expune la o iradiere slabă şi care poate da informaţii asupra severităţii obstrucţiei.

e. În prezenţa **IRA** şi a suspiciunii clinice şi biologice de obstrucţie, prima investigaţie este **ecografia renală,** care evidenţiază mărimea rinichiului şi gradul de dilataţie a sistemului colector. De asemenea, **radiografia renală simplă cu tomografie** poate evidenţia calculi. **CT** se foloseşte numai când ecografia nu dă suficiente informaţii pentru diagnostic. Prin aceste mijloace, obstrucţia este diagnosticată în 85% din cazuri; restul de pacienţi (15%) necesită UIV sau pielografie retrogradă, în ciuda riscului acestora.

f. Pe **UIV** există 2 categorii de informaţii:

- nefrograma este întârziată, dar poate să apară la aproximativ 1 oră de la injecţie; în acest moment, calicele sunt subliniate ca umbre negative; aspectul tomografic al grăsimii din apropierea pelvisului renal este folositor: normal apare ca proiecţie în formă de deget radiind din hilul renal; în cazul prezenţei obstrucţiei grăsimea este înlocuită de calicele hidronefrotice;

- pe filmele tardive, substanţa de contrast intră în pelvisul renal.

UIV trebuie efectuată cu doze mari de substanţă de contrast administrate în bolus i.v.. UIV poate determina ea însăşi IRA de obicei reversibilă, în special la diabetici, la bolnavii cu IRC, HTA, boli cardiovasculare, anemie falciformă, policitemia vera.

g. Renografia izotopică are rezoluţie mai redusă decât UIV. Se plasează un cateter vezical (important mai ales la copii, deoarece refluxul vezicoureteral poate permite izotopului să circule între vezică şi rinichi şi să dea rezultate sugestive de obstrucţie). Se foloseşte techneţium 99 - acid dietilentriaminopentaacetic (DTPA), acid dimercaptosuccinic (DMSA), iodohipurat sau mercaptoacetiltriglicina (MAG 3). Preluarea şi excreţia radionuclidului este urmărită cu o cameră de radiaţie gamma. Când se atinge punctul maxim de preluare renală, se administrează furosemid intravenos 1mg/kg. Diureticul trebuie să determine o spălare rapidă a izotopului într-un tract urinar fără obstrucţie, indiferent că este dilatat sau nu. Limita superioară a normalului pentru timpul de înjumătăţire a fost indicată ca fiind 10 minute. Rezultate echivoce se notează la o durată de 10-20 minute. 20 minute este un timp patologic, dar trebuie interpretat în corelaţie cu starea clinică şi alte teste imagistice.

h. Ecografia rămâne metoda cea mai puţin invazivă şi, cu o tehnică adecvată, diagnosticul de obstrucţie se poate pune în 100% din cazuri.

i. CT este deasemenea o tehnică de mare acurateţe; uneori necesită substanţă de contrast pentru a diferenţia un sistem pielocaliceal dilatat de un chist parapielic.

j. Datorită acestor metode, **pielografia retrogradă** este necesară extrem de rar pentru diagnostic.

k. Dificultatea majoră rămâne diferenţierea cauzelor obstructive ale hidronefrozei de cele neobstructive. UIV care evidenţiază un rinichi „mut" diagnostichează obstrucţia completă. Lipsa trecerii substanţei de contrast printr-un punct de îngustare diagnostichează de asemenea obstrucţie. În cazurile în care cauza nu este evidenţiată se poate recurge la **testul WHITAKER:** printr-un cateter introdus în pelvisul renal sau printr-un tub de nefrostomă se introduce lichid în pelvisul ureteral. În mod normal, rata de infuzie poate fi crescută (până la 15 ml/min) fără să existe modificări ale presiunii ureterale; în prezenţa obstrucţiei, presiunea ureterală creşte la nivele patologice şi nu mai coboară.

l. Obstrucţia de TU superior nedureroasă este semnificativă, mai ales dacă se asociază hematurie micro sau macroscopică, sugerând carcinom de vezică urinară, ureter, pelvis renal. Diagnosticul pentru aceste afecţiuni maligne necesită UIV şi cistoscopie; citologia urinară oferă rezultate frecvent fals negative.

m. Consideraţii generale

- Cauzele intramurale sunt adesea asimptomatice sau asociate cu infecţie bacteriană a tractului urinar superior.
- La toţi copiii cu infecţii urinare trebuie exclusă obstrucţia de joncţiune ureteropelvică, ureterovezicală sau valve congenitale ureterale superioare, refluxul vezicoureteral şi valvele uretrale posterioare congenitale. Se recomandă o combinaţie de ecografie renală şi cistouretrografie micţională.
- Dacă există hidronefroză, funcţia renală şi semnificaţia obstrucţiei pot fi evaluate prin scintigrafia renală cu furosemid; UIV poate fi folosită în locul acesteia, dar va oferi mai puţine informaţii.
- Este esenţial să eliminăm diagnosticul de cancer vezical sau ureter. Papilomul şi polipul ureteral sunt rare şi cel mai bine diagnosticate cu UIV; diagnosticul de certitudine se face prin ureteroscopie.
- Obstrucţia ureterală extrinsecă poate fi simptomatică sau asimptomatică. Dacă sunt simptome, de obicei sunt cele ale unei colici renale uşoare. Majoritatea acestor bolnavi nu au iniţial hidronefroză sau aceasta este o descoperire întâmplătoare în timpul investigării altor suferinţe ale organelor învecinate. Excepţii: **fibroza retroperitoneală idiopatică**, a cărei simptomatologie este uneori reprezentată de instalarea IRA prin obstrucţie bilaterală ureterală. Jena lombară poate ridica suspiciunea de obstrucţie. Ecografia nu este suficientă, deoarece în fibroza retroperitoneală obstrucţia semnificativă nu este asociată întotdeauna cu hidronefroză. **Diagnosticul** se face prin identificarea deviaţiei mediane a treimii medii a ureterului pe UIV. Diagnosticul se confirmă prin CT, test care exclude şi alte boli, ca anevrismul inflamator de aortă.

Limfocelul se poate vizualiza ecografic.

Lipomatoza pelvină este o afecţiune idiopatică care se poate manifesta prin colici nefretice sau insuficienţă renală prin obstrucţie bilaterală; diagnosticul se stabileşte prin UIV (obstrucţie ureterală şi o vezică în formă de „lacrimă", cu transparenţă datorită grăsimii retroperitoneale); un examen baritat poate demonstra compresiunea rectală simetrică în pelvis.

Sarcomul retroperitoneal se diagnostichează prin CT.

10. Tratament

Ridicarea obstrucţiei este scopul principal. Obstrucţia de grad mare, obstrucţia totală, obstrucţia bilaterală necesită intervenţie cât mai rapidă. Dacă starea clinică o permite, aceasta se face prin tratament chirurgical sau instrumental. Bolnavii cu obstrucţie bilaterală şi IRA pot necesita iniţial dializă. În cazurile cu obstrucţie parţială unilaterală, ca de exemplu cea produsă de calculi, nu este necesară intervenţia chirurgicală imediată; se poate aştepta coborârea calculului, tratând între timp durerea, evaluând funcţia renală, tratând eventuala infecţie supraadăugată, efectuând UIV repetate pentru a observa progresia calculului.

Calculii < 5 mm nu necesită tratament chirurgical, eliminându-se de obicei spontan.

Calculii cu dimensiuni între 5-7 mm „trec" în 50% din cazuri, iar cei > 7 mm nu „trec", de regulă, spontan. Pentru a ajuta mobilizarea calculului în aceste cazuri este necesară creşterea volumului urinar la 1,5-2 l/zi. Urina trebuie strânsă într-un recipient pentru a recupera calculul pentru analiză.

Tratamentul chirurgical - în cazul calculilor caliceali sau ureterali - este indicat în cazul persistenţei colicii, infecţiei de tract urinar, a obstrucţiei complete, calcul peste 7 mm sau calcul de dimensiuni mai mici, dar care nu a migrat sub tratament medical.

Calculii ureterali pot fi abordaţi endoscopic prin nefrostomii percutane şi dilatarea tractului urinar până la 12 mm; pe această cale pot fi extraşi calculi sub 15 mm. Calculii mai mari se pot sfărâma prin litotriţie; metoda este eficientă pentru calculi de 7-15 mm în 90% din cazuri.

Calculii situaţi distal de strâmtoarea pelvină pot fi abordaţi pe cale uretrală ascendentă; dacă metoda eşuează, se poate efectua dilatarea ureterului sau dezintegrare ultrasonică folosind ureteroendoscopia. În prezenţa de complicaţii infecţioase ale calculilor, sunt necesare *antibiotice (în funcţie de uroculturi)*, dar ridicarea obstrucţiei este o condiţie indispensabilă pentru eficienţa terapiei antimicrobiene.

O obstrucţie importantă asociată unei afecţiuni neoplazice, inflamatorii sau neurologice trebuie tratată agresiv deoarece nu se remite spontan; decizia privind devierea fluxului urinar la pacienţii cu neoplazii trebuie luată în funcţie de fiecare caz.

În diureza postobstructivă, terapia constă în rehidratare adecvată cu controlul repetat al electroliţilor serici şi urinari şi al greutăţii corporale; administrarea de lichide şi electroliţi trebuie să înlocuiască pierderile urinare, fiind necesară prevenirea hipovolemiei, hipotensiunii, hipomagnezemiei şi hipo sau hipernatremiei.

11. Evoluţie

Durata obstrucţiei determină rata şi magnitudinea scăderii valorilor de uree şi creatinină; de obicei se normalizează după 2-3 zile, dar se pot normaliza şi mai tardiv (2-3 săptămâni). Ridicarea obstacolului ureteral unilateral nu dă modificări de laborator semnificative. Diureza postobstructivă de tip poliuric este rară.

Structurile renale par a suferi leziuni mai puţin severe după obstrucţie bilaterală comparativ cu obstrucţia unilaterală. Peptidul natriuretic atrial este crescut în obstrucţia bilaterală, dar nu şi în cea unilaterală şi pare a media protecţia renală. FSR şi RFG per nefron reprezintă 30% din normal imediat după ridicarea unui obstacol uni sau bilateral de 24 de ore. RFG este limitată de creşterea rezistenţei arteriolei aferente după obstrucţia unilaterală.

Vindecarea parţială pare a fi posibilă după maximum 3 luni de obstrucţie completă, dar rezultate funcţionale mai bune se obţin după obstrucţia parţială.

Testele radiografice sunt slab predictive pentru reluarea ulterioară a funcţiei renale. Capacităţile renale de concentrare şi acidifiere a urinei pot oferi prognosticul vindecării funcţionale. **Capacitatea de concentrare** este prima funcţie fiziologică afectată şi revine la normal doar dacă obstrucţia este îndepărtată în mai puţin de o săptămână. După 4 săptămâni se instalează defect permanent de concentrare.

Capacitatea de acidifiere poate fi predictivă pentru vindecare. La un pH urinar < 6 în rinichiul în obstrucţie, toţi bolnavii se vindecă în două luni; la pH >7 funcţia renală nu se vindecă integral. Nu se pot trage concluzii pentru valorile de pH cuprinse între 6-7.

Cauza HTA în obstrucţie continuă să fie dezbătută; mecanismul pare a fi supraîncărcarea lichidiană, iatrogenă şi secundară retenţiei de apă şi sodiu. TA se normalizează după ridicarea obstacolului. Obstrucţia acută ureterală unilaterală pare să producă HTA renin-mediată. Hidronefroza cronică unilaterală nu produce HTA.

G. NEFROPATIA INDUSĂ DE MEDICAMENTE

1. Ciclosporina A

a. Efectele nefrotoxice ale ciclosporinei A, împreună cu producerea HTA, limitează utilizarea acestui agent imunosupresiv. Se descrie toxicitate acută şi cronică.

Cronic - nefrotoxicitatea survine după 6-12 luni de tratament;

- poate evolua insidios sau cu acutizări recurente pe un fond de disfuncţie tubulară;

- factorii de risc - nivele crescute de drog şi, posibil, folosirea concomitentă a altor nefrotoxice.

b. Patogenia: arteriolopatie însoţită de fibroză interstiţială cu aspect striat, atrofie tubulară şi scleroză glomerulară. Arteriolopatia indusă de drog este caracterizată de îngroşarea peretelui arterial, infarctizarea miocitelor, depozite proteice în peretele vasului şi hialinoză. Modificările vasculare compromit aprovizionarea cu sânge în spaţiul tubulointerstiţial, creând condiţia pentru dezvoltarea NTIC.

Ciclosporina A are şi un efect **toxic direct** asupra epiteliului tubular: vacuolizare epitelială cu balonizare a mitocondriilor şi exprimarea ARNm pentru colagen tip I (contribuind la fibroza renală).

Aceste leziuni se observă în rinichi după terapia cu ciclosporină A în transplantul de organe şi ca o complicaţie a terapiei prelungite în bolile autoimune. Patogenia acestor leziuni este multifactorială; un rol dominant îl joacă **vasoconstricţia** indusă de drog, efect predominant pe arteriola aferentă, determinând scăderea RFG şi a FSR. Diminuarea coeficientului de ultrafiltrare glomerulară contribuie, de asemenea, la alterarea filtrării glomerulare. Aportul de sânge la nivel tubular este compromis prin scăderea fluxului sanguin postglomerular, generând ischemie tubulară.

Agenţii vasoactivi implicaţi în vasoconstricţie sunt endotelina, tromboxanul, factorul de activare plachetară, adăugaţi activării simpatice; producţia redusă de prostaglandine vasodilatatoare este mai puţin importantă. Sistemul renină-angiotensină, deşi activat acut, nu se normalizează în administrarea cronică.

Terapia cu ciclosporina A generează câteva **complicaţii electrolitice** - acidoză tubulară renală tip IV, hipomagneziemie prin pierdere de Mg la nivel proximal tubular, hiperuricemie care poate fi suficient de accentuată pentru a provoca atacuri de gută şi tofi gutoşi. Hiperuricemia reflectă scăderea clearance-ului renal pentru uraţi (datorită vasoconstricţiei) şi inhibiţia secreţiei tubulare de uraţi. RFG şi nivelul de creatinină plasmatică rămân stabile pentru perioade lungi de timp, în ciuda progresiunii bolii; la aceşti bolnavi progresia spre IRC este certă, reflectând concentraţia crescută de drog sau efectul sinergic al altor nefrotoxice. În transplantul renal, problema insuficienţei renale progresive datorată ciclosporinei A este controversată: la doze variate de drog, în administrare prelungită, unele studii pe loturi mari de bolnavi arată menţinerea funcţiei renale după 10 ani. Presiunea arterială crescută este frecventă la bolnavii trataţi şi este explicată prin efectul vasoconstrictor şi nefrotoxic, cuplat cu capacitatea drogului de a reţine sodiul şi apa, cu expansiunea lichidului extracelular, prin mecanisme necunoscute. Datorită efectului drogului pe fluxul de calciu, blocantele canalelor de calciu sunt indicate în tratarea hipertensiunii generate de administrarea medicamentului; totuşi, verapamilul, diltiazemul, nicardipina pot determina creşterea nivelului plasmatic al ciclosporinei A. Inhibitorii enzimei de conversie par a fi mai puţin eficienţi şi pot predispune la hiperkalemie la bolnavii cu acidoză renală tubulară tip IV trataţi cu ciclosporină.

c. Rejetul cronic de transplant este o entitate caracterizată prin aceleaşi trăsături histologice (inclusiv arteriolopatie severă) ca şi nefropatia tubulointerstiţială apărută la pacienţii transplantaţi trataţi cu ciclosporină, punând probleme dificile de diagnostic. În rejetul de grefă, arteriolopatia afectează vase de calibru din ce în ce mai mare, cu îngroşarea intimei şi a mediei şi infiltrat celular de mononucleare. Se poate însoţi de alterări glomerulare importante, proteinurie mare, ambele fiind rar întâlnite în nefropatia indusă de ciclosporina A.

2. Nefropatia analgetică (NA)

a. Definiţie

NA este o formă de boală cronică renală caracterizată prin necroză papilară şi nefropatie interstiţială cronică (100%), tumori uroepiteliale (8%) şi stenoză ateromatoasă de arteră renală (4%).

Deşi prevalenţa estimată pentru NA drept etiologie a IRC este de 1-3% în USA şi Europa, există mari variaţii, fiind mai frecventă în Europa nordică şi sudul USA. Riscul dezvoltării bolii renale depinde de frecvenţa şi durata abuzului de analgetice: consumul a cel puţin 2 kg aspirină sau fenacetină mai mult de 3 ani.

b. Etiologie

Majoritatea analgezicelor, AINS şi medicamentele înrudite, individual sau în combinaţii, pot da NA şi necroză papilară, toxicitatea lor fiind aditivă.

Medicamente: aspirină, acid aminosalicilic, fenacetină, paracetamol, amidopirină, indometacin, acid N-fenilantranalic, fenilbutazonă, difenilamină, acid mefenamic, acid flufenamic, acid meclofenamic, alclofenac, ibuprofen, fenoprofen, naproxen şi sudoxicam.

Nefrotoxicitatea cronică a acestor medicamente este diferită de efectele lot toxice acute.

c. Patogenie

(1) Aspirina şi salicilaţii se concentrează în cortex şi mai ales în medulară în timpul antidiurezei şi au distribuţie intracelulară.

Componentele aspirin-acetilate din citoplasma celulară au diverse efecte care sunt mediate de aspirină şi de un metabolit reactiv, a cărui formare este mediată de monooxigenaza dependentă de citocromul microsomal P450:

- depleţie de glutation prin inhibarea şuntului hexozo-monofosfatului;
- inhibă PG-sintetaza şi încorporarea aminoacizilor în proteinele celulare;
- reduc lipogeneza medulară prin blocarea ireversiblă a ciclooxigenazei AG;
- decuplează fosforilarea oxidativă din cortexul renal.

(2) Paracetamolul, metabolitul major al fenacetinei, se concentrează tot în medulară în timpul antidiurezei şi are tot distribuţie intracelulară. Este metabolizat într-un produs înalt reactiv (prin mecanisme mediate de citocromul P450) care leagă covalent proteinele tisulare, mai ales atunci când glutationul este scăzut.

Alte acţiuni: depleţie importantă de sulfat seric cu limitarea utilizării lui în sinteza de proteoglicani şi glicozaminoglicani (constituenţi esenţiali ai matricei medulare).

(3) AINS scad sinteza PGE_2 şi cresc sinteza de TXA_2 prin supresia ciclooxigenazei, ducând la vasoconstricţie şi ischemie medulară.

Aceste efecte duc la moarte celulară citotoxică, ischemie medulară şi necroză papilară cu aspect de infarct.

(4) Modificările corticale ale nefropatiei interstiţiale cronice sunt secundare obstrucţiei tubilor din medulara necrotică. NTIC mai poate apărea (rar) independent de necroza papilară: prin aspirină sau alte AINS; are un rol şi apoptoza celulară.

(5) Carcinogeneza se corelează cu derivaţii fenacetinici O-aminofenol şi N-hidroxilaţi.

(6) NA s-ar corela cu prezenţa Ag HLA-A3 şi HLA-B12.

d. Clinic

NA este de 6-7 ori mai frecventă la femei decât la bărbaţi.

NA cuprinde:

Necroza papilară - piurie sterilă, hematurie micro sau/şi macroscopică, ITU, hidronefroză/pionefroză, litiază renală, nefrocalcinoză, septicemie;

Nefropatie interstiţială cronică - IRC/IRA, gută, HTA, scăderea capacităţii de concentrare urinară/nicturie, pierdere de sodiu/crampe, acidoză tubulară renală, leziuni glomerulare asociate (proteinurie, SN, hematurie);

Carcinom cu celule tranziţionale - hematurie micro/macroscopică, "rinichi nefuncţional", UIV cu anomalii;

Stenoză/tromboză ateromatoasă a arterei renale - HTA rezistentă la tratament, HTA malignă, "rinichi nefuncţional". IRA la administrare IEC, deteriorare funcţională renală aparent inexplicabilă.

NA face parte dintr-un sindrom mai vast numit **"sindromul analgetic"** care cuprinde: **NA**, **manifestări gastrointestinale** (ulcer gastric - dispepsie, ulcer mare cu simptome atipice şi complicaţii frecvente - hemoragie, perforaţie, sindrom piloric; abuz de laxative; pancreatite - rar),

anemie (prin deficit de fier, anemia din IRC, anemia hemolitică şi sideroblastică sunt corelate cu administrarea de paracetamol, methemoglobinemie şi sulfhemoglobinemie), **splenomegalie**, **tulburări de comportament**, **afecţiuni cardiovasculare** (ateroscleroză severă, boli cerebrovasculare, boală coronariană ischemică, anevrism de aortă abdominală, boli vasculare periferice), **obstetricale** (infertilitate, toxemie gravidică, postmaturitate - supresia PG uterine prin abuz analgetic), **îmbătrânire precoce** (acumulare organică de lipofuscină).

Sindromul analgezic asociat AINS - diferă de sindromul analgezic clasic prin:
- raportul femei/bărbaţi - 1/1;
- sunt mai puţin frecvente IR severă, anomaliile urinare, hiperparatiroidismul secundar;
- nu s-au observat tumori uroepiteliale.

e. Paraclinic

(1) Investigaţii Rx şi PBR:

- UIV +/- pielografie retrogradă; atunci când Rx evidenţiază modificări caliceale, trebuie diferenţiată radiologic de nefropatia de reflux (NR);
- atunci când există dubiu de diagnostic se practică PBR, care evidenţiază modificări de NI cronică.

(2) Macroscopic:

- rinichi mici cu cicatrici corticale separate prin noduli "tumorali" (hipertrofia corticală în columnele Bertin);
- chisturi multiple de suprafaţă;
- pe secţiune - necroza papilară (cenuşie sau neagră) se identifică rapid;
- mucoasa pelvisului renal şi a tractului urinar are zone hiperpigmentare.

(3) Microscopic:

- în necroza papilară totală, toate elementele medularei, ansa Henle, vasa rectae, celulele interstiţiale şi tubii colectori se află într-o masă de necroză separată clar de celelalte tesuturi; nu există infiltrat inflamator;
- în necroza papilară parcelară doar tubii colectori sunt intacţi;
- în stadii precoce ale afectării medulare există necrobioza ansei Henle şi a vasa rectae;
- calcificări în zonele de necroză şi cele adiacente medularei indemne; LPZ medulare scăzute;
- apar şi modificările corticale ale NI cronice: atrofie tubulară şi dilataţii, fibroză interstiţială cu infiltrat celular nespecific difuz sau focal;
- la nivel glomerular aspectul poate fi de la imagine normală a acestora până la glomeruloscleroză globală: glomeruloscleroză focală şi segmentară (28%); hialinoză (44%); ischemie glomerulară (62%); fibroză periglomerulară (71%); hipertrofie glomerulară (30%); glomerulonefrită proliferativă - focală, mezangială şi extracapilară (10%); glomerulonefrită membranoasă (3%);
- la nivelul vaselor se observă modificări de HTA benignă (61%) cu scleroză hialină arteriolară şi îngustarea arterelor mari cu reduplicarea fibrelor elastice şi fibroza intimei; se pot suprapune modificări de nefroscleroză malignă (11%);
- **scleroza capilară** - este caracteristică şi este situată în zonele superficiale ale mucoasei tractului urinar, în pelvisul renal, ureter, vezica urinară şi în medulara internă; severitatea ei se corelează cu aportul fenacetinic; **îngustarea MB a capilarelor este specifică**; nu se observă în DZ, HTA, GN sau în rinichiul senil.

(4) Analize urinare:

- sumar modificat la 80% dintre pacienţii cu NA;
- hematuria sugerează consum analgetic crescut, litiază, tumori, cistită interstiţială, necroză papilară recentă sau HTA malignă;
- dismorfism eritrocitar - leziuni glomerulare, tumori;
- proteinuria este frecvent < 2g/24 ore, uneori este de rang nefrotic; apare la 90% dintre pacienţii cu NA şi IRC; este mixtă (tubulară şi glomerulară); β2-microglobulina creşte paralel cu reducerea RFG;
- 25% dintre pacienţi au defect incomplet de acidifiere;

- dintre pacienţii cu RFG < 70ml/min/m^2, 16% au acidoză renală tubulară distală.

f. Diagnostic diferenţial al NA:

(1) nefropatia de reflux (NR):

	NA	NR
CLINIC		
• vârsta	< 30 ani	copii > adulţi
• raport/sex	femei > bărbaţi	femei > bărbaţi
• istoric în copilărie	—	+/-
• ulcer peptic	+/-	—
• colică renală	+/-	—
RADIOLOGIC		
• modificări renale	bilateral	uni- sau bilateral
• calcificări medulare	35%	rar
• anomalii caliceale	toate grupele	polar superior > inferior
• cicatrici corticale	+	+++
• hipertrofie compensatorie	+/-	++
• reducerea dimensiunilor rinichilor pe UIV	+	—
• dilatarea 1/3 inferioare a ureterului	—	+/-
• reflux vezico-ureteral	—	+/-
• calculi renali	5-13%	rar

(2) uropatia obstructivă cronică;

(3) caverna tuberculoasă medulară;

(4) diverticuli caliceali;

(5) rinichiul spongios medular;

(6) alte cauze de calcificări medulare.

g. Tratament

Nu există tratament specific al NA, ci doar al complicaţiilor.

a. Obiective generale:

- suprimarea analgeticelor;
- detectarea precoce a complicaţiilor.

b. Tratament:

(1) - menţinerea unui flux urinar > 1,5-2 litri/zi (pentru reducerea concentraţiei medularei);

(2) - corectarea balanţei Na cu supliment de sare;

(3) - corectarea acidozei sistemice;

(4) - controlul TA fără diuretice;

(5) - corectarea factorilor de risc cardiovascular (mai ales hiperlipidemia);

(6) - controlul IRC prin dietă, corecţia vit.D, a fosfaţilor, calciului şi a PTH;

(7) - menţinerea unui tract urinar neinfectat.

h. Prognostic

Markeri pentru diagnotic nefavorabil:

(1) - continuarea abuzului analgetic;

(2) - scăderea RFG < 20ml/min/m^2 cu rinichi mici;

(3) - HTA refractară sau malignă;

(4) - proteinurie persistentă (mai ales tubulară);

(5) - gută secundară sau hiperuricemie severă.

● Ocazional, RFG poate scădea marcat după nefrectomie pentru hidronefroză, pionefroză sau tumori uroteliale.

● Supravieţuirea > 5 ani a pacienţilor cu NA este de aproximativ 70%.

● Cauzele mai frecvente de deces sunt:

- BCI;
- boli cerebrovasculare;
- septicemia.

● Carcinomul tranziţional are prognostic rezervat: > 10 ani supravieţuiesc 50% dintre pacienţi.

● Evoluţie nefavorabilă în HD sau postTR datorită riscului crescut al complicaţiilor vasculare legate de ateroscleroză; în HD, după 5-6 ani, supravieţuirea este < 50%.

3. Nefropatia indusă de litiu

Manifestările renale ale toxicităţii litiului se traduc prin:

a. Diabet insipid nefrogen şi scăderea capacităţii de concentrare

- survine la > 50% din tratamentele prelungite cu Li; 20% din bolnavi prezintă poliurie;
- mecanism - rezistenţa la ADH;
- efectele asupra ADH - prin inhibiţia adenilatciclazei ADH-sensibilă, cu scăderea producţiei de AMPc - mesager secund al acţiunii ADH.

b. Acidoză tubulară distală incompletă

c. Boală tubulointerstiţială progresivă

- după terapie lungă cu litiu (la nivele toxice);
- leziuni similare - în abuzul de analgetice sau de droguri psihoactive; modificări ale RFG apar după 10-15 ani de terapie (aproximativ 15% au RFG scăzută).

Este esenţială **monitorizarea nivelelor serice de litiu,** deoarece toxicitatea acută şi scăderea capacităţii de concentraţie sunt doză-dependente. Manipularea litiului la nivel renal este similară celei a sodiului: nivele ridicate survin în condiţii de depleţie volemică, insuficienţă renală, terapie concomitentă cu diuretic şi/sau AINS.

Amiloridul previne intrarea litiului în tubul distal, atenuând efectul acestuia de inhibiţie a acţiunii ADH şi este recomandat în tratamentul poliuriei induse de litiu. Poliuria bolnavilor trataţi cronic cu litiu poate fi secundară şi polidipsiei psihogene.

4. Cisplatina (cis-diclorodiaminoplatina II)

a. Efecte toxice:

- IRA;
- nefrită cronică interstiţială;
- hipomagneziemie cu pierdere renală de magneziu, hipocalcemie, hipokalemie.

b. Sediul de afectare predominantă - segmentul S3 al tubului proximal. La o doză totală > 100 mg/m^2 frecvent se instalează insuficienţă renală ireversibilă. Rinichiul este calea principală de excreţie a drogului. Drogul şi metaboliţii săi se concentrează de câteva ori la nivelul cortexului renal, acestea predispunând la nefrotoxicitate. Toxicitatea acută este frecvent reversibilă şi poate fi secundară vasoconstricţiei produse de cisplatină. Hipomagneziemia este unul din cele mai redutabile efecte adverse şi poate fi ameninţătoare de viaţă; apare la 70% din pacienţii trataţi şi persistă mai multe luni la > 50% din bolnavi după întreruperea administrării drogului. Toxicitatea este prevenită/atenuată prin hidratare adecvată, diureză, infuzie lentă a drogului.

5. Alţi agenţi chimioterapeutici

● **Agenţii alkilanţi** ca metil-N-(2 cloroetil)-N' ciclohexil-N-nitrozoureea (CCNU), 1,3-bis (2 cloroetil)-1-nitrozoureea (BCNU) şi streptozocina, utilizaţi în tratamentul tumorilor solide, exercită nefrotoxicitate dependentă de doză, cu dezvoltare insidioasă, survenind la câteva luni după întreruperea tratamentului. IRC survine la 50% din bolnavii care au primit 1200-1500 mg/m^2 de metilCCNU.

● Mitramicina - produce necroză tubulară.

● Metotrexatul - precipită în nefronul distal; afectare renală la doze > 200 mg/m^2, în pH urinar acid.

● alfa şi gama interferonul - produc IRA reversibilă prin edem renal şi necroză tubulară parcelară. La ME - fuziunea pedicelelor (aspect similar cu cel din nefropatia cu leziuni minime).

H. NEFROPATIA INDUSĂ DE METALE GRELE

1. Nefropatia cronică indusă de plumb - apare după ani de expunere redusă. Contaminarea cronică este semnalată în industria minieră, a vopselelor, în rafinării, tipografii.

Intoxicaţii izolate s-au observat după consumul de băuturi obţinute artizanal (ţuică, whisky) sau tratate cu stabilizanţi care conţin plumb. Poarta de pătrundere este pulmonară, digestivă şi cutanată. Evoluează cu disfuncţie tubulară proximală, asociată cu hipertensiune sau gută, nefroscleroză, insuficienţă renală progresivă.

Diagnostic

- testul cu EDTA (acid dietiltetraaminodiacetic) al mobilizării plumbului - excreţie urinară > 650 μg de plumb după 1-3 zile;

- fluorescenţa în raze X.

Spre deosebire de intoxicaţia acută, nivelele de Pb din sânge nu sunt utile; apariţia leziunilor depinde de conţinutul cumulat al ţesuturilor în Pb.

● **Nefrita cronică interstiţială** - apare la ani după întreruperea expunerii, deoarece T1/2 al Pb tisular poate fi de câteva zeci de ani. Osul este principalul loc de depozit. Guta apare la 50% din bolnavii cu intoxicaţie cronică cu Pb **(guta saturnină)** şi este datorată scăderii clearance-lui pentru uraţi. Guta este o raritate în IRC; apariţia insuficienţei renale la debutul hiperuricemiei şi gutei sugerează intoxicaţie cronică cu Pb. HTA sistemică şi scleroza arteriolară sunt modificări majore în nefropatia saturnină cronică.

Diagnostic - excreţie urinară crescută de Pb chelat după administrare parenterală de 1-2 g EDTA. Fluorescenţa cu raze X oferă o estimare directă a depozitelor totale de Pb osos. EDTA reduce depozitele totale de Pb şi poate fi utilizat în tratamentul intoxicaţiei acute, dar eficienţa lui în întârzierea progresiei afectării renale nu a fost stabilită.

2. Cadmiu (Cd)

Este utilizat în industria aliajelor, a sticlei, a coloranţilor, în electrotehnică, pentru „stabilizarea" spumei de bere. Intoxicaţia cronică are caracter profesional. Frecvent intoxicaţia cu Cd survine simultan celei cu Pb. Absorbţia Cd se face gastrointestinal sau în tractul respirator. Poate produce IRA sau IRC. Toxicitatea cronică a Cd are o latenţă de manifestare de ordinul anilor, se corelează slab cu concentraţia sanguină a Cd, poate apărea după încetarea expunerii. Nu există terapie pentru intoxicaţia cronică cu Cd.

● **Nefropatia cronică cu Cd** evoluează cu:

- sindrom Fanconi - la un nivel seric al Cd în cortex renal > 200 μg/g (limita superioară a concentraţiei serice este de 0,7 mg/dl);

- depozitare în lizozomii din tubii proximali (formând complexe de Cd-metalotioneină), cu tumefierea mitocondriilor;

- insuficienţă renală progresivă;

- hipercalciurie şi litiază renală (25-40% din muncitorii care lucrează în mediu cu Pb);

- osteomalacie, osteoporoză .

Clinic - predomină durerile osoase şi colicile renale.

Diagnostic

- Cd urinar > 10 -20 μg/l sau > 10 μg/g de creatinină;

- examen cu fluorescenţă cu raze X;

- estimarea depunerilor prin activare neutronică.

3. Aurul (Au) provoacă patru tipuri de leziuni renale: glomerulonefrită mediată de complexe imune, necroză acută tubulară, sindrom nefrotic şi NTIC. Incidentele se produc în cursul tratamentului cu săruri de aur (Solganal, Tauredon). Aurul este stocat în interstiţiu, macrofage şi în celulele tubului contort proximal sub forma aurozomilor. Cu timpul apar vacuole şi necroze tubulare. Microhematuria şi proteinuria de tip tubular sunt principalele modificări renale. IRC este cea mai frecventă cauză de deces. Manifestări asociate: stomatita şi demenţa. Nu există un tratament specific.

4. Mercurul (Hg) determină modificări renale şi nervoase. Principalele leziuni renale sunt: glomerulopatia membranoasă, necroza acută tubulară şi NTIC. Este afectat preponderent TCP. Poarta de intrare este digestivă, cutanată sau pulmonară.

Principala manifestare renală o reprezintă proteinuria formată preponderent din β2-microglobulină. Se asociază diverse forme de sindrom Fanconi. IRC este cea mai frecventă cauză de deces.

Nu există un tratament specific. D-penicilamina este ineficace. Profilaxia NTIC se face administrând, în faza acută, perfuzii cu ser fiziologic, furosemid şi dithiotriol.

5. Uraniul se fixează preponderent la nivelul segmentelor S2 şi S3 ale tubului colector; provoacă necroză şi fibroză interstiţială. Primul şi cel mai frecvent semn de afectare renală îl reprezintă proteinuria.

I. NEFROPATIA ENDEMICĂ DE BALCANI

Caracteristici:

- arie endemică în Iugoslavia, Bulgaria şi România, de-a lungul Dunării;
- absenţa edemelor;
- absenţa HTA;
- disfuncţie tubulară proximală severă;
- β2-microglobulina urinară este prezentă precoce, are valori crescute - se foloseşte ca test screening pentru populaţia cu risc;
- scăderea capacităţii renale de concentrare;
- insuficienţă renală progresivă după minim 20 ani (frecvent după 30-40 de ani);
- anemie mai gravă decât nivelul creatininemiei;
- asociată cu deficienţă de seleniu şi zinc;
- incidenţă crescută a tumorilor uroepiteliale;
- în patogenie sunt incriminaţi factori de mediu şi familiali.

Macroscopic - de regulă diagnosticul este tardiv, când fenomenele clinice IRC au ca traducere morfologică scleroza renală. Rinichii sunt atrofici, cu suprafaţa boselată şi granulară.

Microscopic - leziunile microscopice sunt cele obişnuite oricărei IRC care evoluează cu rinichi atrofici. Leziunile descrise în IF sunt necaracteristice. Leziunea iniţială - greu de precizat - pare a fi glomerulară.

J. TULBURĂRI METABOLICE

1. Nefropatia hipercalcemică şi nefrocalcinoza

● În afară de efectele acute funcţionale, hipercalcemia poate produce nefrocalcinoză, nefrolitiază, nefropatie tubulointerstiţială cronică, modificări frecvent persistente după corecţia hipercalcemiei. Nefrocalcinoza poate apărea şi în condiţii de calcemie renală normală şi este un fenomen medular. Nefrocalcinoza corticală apare frecvent în asociere cu glomerulonefrita cronică sau alte forme de boală renală cronică şi este caracterizată prin nivele constant crescute ale compuşilor de calciu şi fosfaţi în sânge.

● **Tratamentul** urmăreşte normalizarea calcemiei şi a anormalităţilor subiacente (exemplu - paratiroidectomie pentru hiperplazia paratiroidelor).

● **Cauze** de nefrocalcinoză:

- hiperparatiroidism;
- acidoză tubulară renală distală;
- rinichi cu medulara spongioasă;
- hipercalcemie idiopatică;
- altele: sarcoidoză, sindrom lapte-alcaline, hipervitaminoza D, oxaloza, alte sindroame familiale rare.

2. Nefropatia oxalică

● Oxalatul sanguin se filtrează în totalitate; se adaugă şi secreţia tubulară. Excreţia renală de oxalat scade paralel cu deteriorarea funcţiei renale; cristalele de oxalat de calciu se pot depozita în sistemul de conducere cardiac, parenchimul renal, spaţiile articulare, pereţii vaselor sanguine, oase.

● Cantitatea totală de oxalat din organism reprezintă suma dintre cantitatea absorbită la nivel intestinal şi sinteza de novo; hiperoxaluria poate rezulta fie prin creşterea producţiei de oxalat fie prin hiperabsorbţie intestinală.

● Hiperoxaluria primară şi secundară poate determina depuneri de oxalaţi în rinichi, afectare tubulointerstiţială şi disfuncţie renală progresivă.

● **Hiperoxaluriile primare** sunt dezordini autosomal recesive rare, cauzate de defecte moştenite de metabolism caracterizate prin deficienţa de enzime hepatice alanin- glioxilat aminotransferaza şi D-glicerat hidrogenaza, cu supraproducţie de oxalat.

Clinic, în plus faţă de nefrocalcinoză cu obstrucţie tubulară şi boală tubulointerstiţială cronică progresivă, se adaugă manifestările secundare depunerii extrarenale a oxalatului. Oxaloza sistemică este invariabil fatală. IRC terminală în hiperoxaluria primară tip I apare de obicei după vârsta de 20 ani.

● **Hiperoxaluriile secundare** rezultă din absorbţia crescută a oxalaţilor din dietă (malabsorbţia grăsimilor sau rezecţie de intestin subţire) sau aport crescut de substanţe care se metabolizează în oxalaţi (acid ascorbic, etilenglicol, xilitol).

Terapia pentru oxaloza primară şi secundară este suportivă. Scăderea oxalatului din dietă (dar nu neapărat şi a calciului) poate fi utilă deoarece calciul precipită cu oxalaţii în intestin - limitând absorbţia oxalatului. În cazul malabsorbţiei grăsimilor sau rezecţiei intestinale, reanastomoza intestinală sau alte terapii cu scopul reducerii steatozei pot întârzia progresia bolii renale. Boala recidivează pe grefă. Transplantul combinat de rinichi şi ficat, dacă se practică înainte ca oxaloza sistemică să se dezvolte, poate prelungi supravieţuirea prin limitarea dezvoltării insuficienţei multisistemice de organ.

3. Nefropatia cu depleţie de potasiu

● Hipokaliemia, asociată cu depleţia K total din depozitele organismului şi generată de pierderi gastrointestinale sau renale, poate induce modificări funcţionale şi histologice ale rinichiului.

● **Anormalităţi funcţionale** renale induse de depleţia de K:

- scăderea capacităţii de concentrare (rezistenţă la ADH a tubului);
- capacitate de diluare normală;
- amoniogeneză crescută;
- activare de complement;
- scădere uşoară a RFG şi a FSR;
- creşterea generării de eicosanoizi;
- hiperaldosteronism hiperreninemic.

O pierdere de 200 mEq K poate produce o alterare a capacităţii de concentrare.

● **Nefropatia hipokaliemică** este caracterizată **histologic** prin vacuolizarea tubilor proximali, prezenţa de granule intracitoplasmatice PAS pozitive şi chişti în medulara renală. Aceste modificări, ca şi cele funcţionale, sunt reversibile după normalizarea potasemiei.

Defectul de concentrare este generat de rezistenţa tubulară la ADH şi de scăderea concentraţiei solviţilor în medulară. Creşterea tromboxanului sintetizat medular poate urma scăderii FSR. Activarea căii alterne a complementului de către amoniac poate iniţia şi întreţine un proces inflamator cu afectare interstiţială şi tubulară. Progresia spre IRC este rară.

4. Cistinoza

● Este o afecţiune rară, autosomal recesivă, caracterizată prin acumulare excesivă intracelulară a cistinei în multiple organe, inclusiv în rinichi. Acest aminoacid se acumulează predominant în lizozomi datorită unui defect în transportul său lizozomal.

● Există **trei forme:** infantilă (se manifestă din prima copilărie, prin poliurie, polidipsie, sindrom Fanconi; IRC apare în primii ani de viaţă), intermediară (are aceleaşi atingeri, dar se manifestă în a doua copilărie) şi benignă (este descoperită întâmplător prin examen oftalmologic; nu prezintă afectare renală).

● La nivelul rinichilor apar **modificări histologice** caracteristice: iniţial deformare în „gât de lebădă" a primei porţiuni a TCP; tardiv modificări ca în orice IRC, adică scleroză glomerulară, fibroză interstiţială ce înconjoară tubii atrofiaţi; depozite de cistină în celulele interstiţiale, dar şi în celulele glomerulare şi celulele epiteliale tubulare.

● Copiii sunt diagnosticaţi în primul an de viaţă. Afectarea tubulară precede pe cea a filtrării glomerulare şi se manifestă prin sindrom Fanconi (bicarbonaturie, fosfaturie, glicozurie, aminoacidurie, acidurie organică), rahitism, întârzierea creşterii; proteinurie de tip tubular; scăderea absorbţiei anionilor cotransportaţi cu Na creşte aportul distal de Na care se schimbă cu K, ceea ce duce la kaliureză şi hipokalemie. Progresiunea spre IRC

este invariabilă şi are loc în primii 10 ani de viaţă. Din stadiile precoce există afectare oculară şi hipotiroidism, deficienţă de insulină, hepatosplenomegalie, atrofie cerebrală cu tremor intenţional, hipotonie generalizată.

Diagnosticul: evidenţierea prezenţei de depozite de cistină în cornee şi creşterea conţinutului de cistină în lizozomii leucocitari sau ai fibroblaştilor; cistina, disulfidul aminoacidului cisteină, este măsurată după reducţia sa în cisteină şi se exprimă ca „half-cistină"; la homozogoţi, concentraţia sa este de peste 5 nmol/mg de proteină celulară (normal sub 0,2 nmol/mg de proteină celulară). **Diagnosticul prenatal** se face prin culturi de amniocite fetale (celule ce se aseamănă cu fibroblastele şi stochează în exces cistină) sau prin măsurarea directă a cistinei în vilozităţile corionice.

Diagnosticul diferenţial la copiii mici cu vărsături, deshidratare şi incapacitate de concentrare urinară se face cu: diabet insipid nefrogen, uropatie obstructivă, rinichi hipoplazici, boală polichistică renală autosomal recesivă, galactosemie ereditară; la copiii mari cu tulburări de creştere şi sindrom Fanconi, cu: acidoza tubulară proximală idiopatică, boala Wilson, intoxicaţii cu metale grele sau cu antibiotice.

● Cistinoza se **tratează** prin ingestie crescută de lichide, reechilibrare electrolitică şi prin folosirea cisteaminei (în administrare parenterală sau aplicaţii topice oculare), care traversează membranele lizozomale şi se concentrează în lizozomi, unde reacţionează cu cistina şi formează un complex de cistină-cisteamină care părăseşte lizozomul prin sistemul de transport al aminoacizilor cationici. Eficacitatea pe termen lung a cisteaminei asupra complicaţiilor renale şi extrarenale este încă necunoscută. Transplantul renal permite supravieţuirea acestor bolnavi, dar se menţine afectarea progresivă a altor organe. După transplant, cistina reapare în interstiţiu, dar nu şi în celulele tubulare şi nu compromite funcţionalitatea grefei.

5. Sarcoidoza

Atingere renală în 1-10% din cazuri; manifestările sunt variate.

● Hipercalcemie (10-20% din cazuri) şi hipercalciurie (peste 60% din aceşti bolnavi) prin nivele crescute de $1,25(OH)_2D_3$ (datorită producţiei excesive extrarenale sub acţiunea macrofagelor activate). Frecvent se asociază cu nefrolitiaza şi nefrocalcinoza; evoluează cu nefropatie interstiţială şi insuficienţă renală.

● Disfuncţia renală poate să reflecte şi nefrita interstiţială subiacentă (prezentă la 40% din bolnavi): nefrita granulomatoasă interstiţială este mai comună decât forma negranulomatoasă. Ocazional sunt descrise manifestări renale de tip glomerulonefritic.

● **Tratamentul** cu cortizon este eficient asupra afectării renale granulomatoase, hipercalcemiei, hipervitaminozei D, obţinându-se remisiunea completă a insuficienţei renale. Formele recurente răspund şi ele la cortizon.

J. MODIFICĂRI ALE METABOLISMULUI ACIDULUI URIC

Hiperuricemia şi hiperuricozuria se complică cu nefropatie urică şi cu nefrolitiaza urică. Este neobişnuit ca o hiperuricemie cronică să genereze - fără intervenţia altor factori precipitanţi - insuficienţă renală. IRC este de obicei asociată cu scăderea clearance-ului pentru uraţi, dar hiperuricemia este rară în absenţa oliguriei: **hiperuricemia peste 10 mg% în IRC are cauze extrarenale.**

1. Generalităţi - relaţia dintre hiperuricemie (gută) şi afectarea renală comportă două aspecte:

- afectarea renală este primitivă, iar artrita gutoasă este o manifestare secundară;
- artrita gutoasă este procesul patologic iniţial, iar nefropatia este o complicaţie asociată.

În practică, este greu de realizat diferenţierea acestor două sindroame şi secvenţa fiziopatologică în momentul coexistenţei afecţiunilor renale şi a gutei.

2. Hiperuricemia şi bolile renale

a. Definiţie - Guta (artrita gutoasă) este un sindrom clinic caracterizat prin atacuri recurente de artrită predominant monoarticulară, produse de un răspuns inflamator la depunerea de cristale de urat (urat monosodic monohidratat).

b. Hiperuricemia - Formarea cristalelor de urat este favorizată de soluţiile suprasaturate; riscul cristalizării este proporţional cu nivelul şi durata hiperuricemiei.

Solubilitatea uratului în fluidele organismului depinde de compoziţia eletrolitică, pH, t °C, conţinutul în proteine şi prezenţa sau absenţa substanţelor de tip proteoglicani, care menţin uratul în soluţie. Valorile uricemiei normale diferă în diferite grupe populaţionale, fiind influenţate de numeroşi factori. Este acceptată ca limită superioară a concentraţiei plasmatice normale valoarea de 7 mg/dl (0,42 mmol/l).

c. Metabolismul uraţilor

Uratul este produs prin degradarea acizilor nucleici şi degradarea purinelor din dietă. Eliminarea se face predominant renal. O treime este excretată pasiv în tractul digestiv; cantitatea depinde de concentraţia plasmatică. La temperatura corpului, uratul este minim legat de proteinele plasmatice; este complet filtrat la nivel glomerular. La nivel tubular este reabsorbit extensiv (în principal la nivelul tubului proximal) şi secretat activ.

Clearance-ul uraţilor este de aproximativ 1/10 din RFG.

La adultul sănătos, 60-80% din clearance-ul uratului este determinat genetic.

d. Hiperuricemia de cauză renală

Se datorează scăderii capacităţii renale de a excreta uratul, în condiţiile în care rinichiul nu are şi alte disfuncţii. Capacitatea redusă de excreţie a uratului la membrii aceleiaşi familii poate duce la apariţia gutei primare.

Dintre factorii reversibili care alterează eliminarea renală a uratului amintim:

- diureticele orale;
- metaboliţii de tip lactat, corpii cetonici.

e. Homeostazia uratului în patologia renală

Clerance-ul uraţilor se reduce precoce, chiar înainte de scăderea semnificativă a RFG. În aceste condiţii, balanţa dintre aportul de purine din dietă şi concentraţia plasmatică menţine sau nu uricemia în limite normale. Ulterior, clearance-ul uratului scade paralel cu RFG, cu tendinţă crescută la hiperuricemie. Scade excreţia urinară a uratului, creşte eliminarea sa în tractul digestiv. Deşi eliminarea urinară a uratului este global redusă, per nefron eliminarea este crescută. În IRC, creşterea uricemiei nu este progresivă datorită mecanismelor adaptative flexibile. Concentraţii crescute indică un mecanism adiţional (droguri, metaboliţi, procese acute care interferă cu eliminarea uraţilor).

Hiperuricemia persistentă din unele boli renale se poate asocia uneori cu manifestări de tip gutos.

Hiperuricemie importantă se notează în IRA din rabdomioliză sau pancreatita acută sau în azotemia prerenală severă prin deshidratare marcată.

f. Etiologia gutei în patologia renală

(1) Nefropatiile tubulointerstiţiale reprezintă cauza predominantă a gutei în patologia renală; rareori sunt incriminate glomerulopatiile.

(2) Excreţia de acid uric în bolile renale cronice

În timp ce excreţia urinară totală de acid uric scade odată cu reducerea RFG, excreţia de urat per nefron şi excreţia fracţionată a acestuia cresc. Unele studii au arătat că această creştere a excreţiei fracţionate de urat la pacienţii cu clearance al inulinei mai mare de 10 ml/min a fost „eliminată" de către pirazinamidă şi sugerează că secreţia tubulară a acidului uric a fost menţinută la valori crescute de marea cantitate de urat existentă. Când clearance-ul inulinei scade sub 10 ml/min, creşterea excreţiei fracţionate de urat nu mai poate fi explicată prin creşterea secreţiei tubulare. Efectul uricozuric atât al probenecidului, cât şi al benzbromaronei este mai mic la pacienţii cu insuficienţă renală decât la subiecţii normali, acest fapt sugerând reducerea reabsorbţiei tubulare a uratului.

(3) Există **situaţii particulare** în care anumite boli renale se asociază cu o creştere disproporţionată a acidului uric sanguin:

- nefropatia cronică saturnină;
- amiloidoza renală;

- boala chistică a medularei;
- nefropatia analgezică;
- nefropatia obstructivă;
- bolile familiale;
- rinichiul polichistic.

(4) Metabolismul uraților - disfuncţia renală progresivă nu afectează producţia de uraţi, dar eliminarea renală se reduce la aproximativ 1/3 - 1/2 din producţie. Pe măsura agravării afecţiunii renale, excreţia extrarenală a uratului creşte semnificativ, devenind în timp calea majoră de excreţie.

(5) Particularităţi

În afara entităţilor enumerate, se poate aminti o nefropatie familială care dezvoltă guta la vârste tinere (frecvent sub 20 ani). Deşi afectarea renală este evident primitivă, natura şi tipul de transmitere sunt variate. Trăsătura caracteristică este hiperuricemia discordantă cu reducerea fracţiei de excreţie a uraţilor şi debutul precoce al gutei.

g. Nefropatia urică saturnină

(1) Epidemiologie - apare la unii din pacienţii cu nefropatie cronică saturnină care au suferit de gută.

(2) Particularităţi - în aceste cazuri rinichii sunt mult reduşi de volum, cu suprafaţa granulară, iar concentraţia Pb în oase este mult crescută. Mărimea concentraţiei osoase a Pb este paralelă, concordantă cu leziunile renale. Infuzia de EDTA creşte excreţia renală de Pb şi reprezintă un important test de diagnostic.

Hiperuricemia discordantă se datorează unui clearance redus al uraţilor, atribuit la rândul său unei resorbţii tubulare crescute a acidului uric.

3. Afectarea renală secundară

a. Etiologie

Sunt două situaţii clinice care generează supraproducţie de uraţi cu nefropatie secundară:

(1) Deficitul de hipoxantin-guanin fosforibozil transferază evoluează cu supraproducţie de uraţi şi excreţie urinară crescută a uratului în fazele incipiente. Cristalele de acid uric apar în urină imediat după naştere, iar insuficienţa renală se dezvoltă încă din copilărie. Alterarea funcţiei renale poate fi precipitată oricând, proces reversibil prin diureză alcalină.

(2) În neoplaziile tratate cu agenţi citotoxici apare supraproducţie de uraţi, care determină frecvent afectare renală acută sau cronică.

b. Rinichiul gutos

Are predominant disfuncţie tubulară, cu afectare, în special, a capacităţii de concentrare, funcţia glomerulară fiind păstrată. Evoluţia afecţiunii este lentă. Terapia reduce riscul dezvoltării nefropatiei gutoase, entitate rară astăzi.

c. Cristalele de acid uric şi uratul

(1) Generalităţi

Acidul uric este un acid slab, cu pKa = 5,75; la pH sanguin normal, peste 90% din molecule sunt disociate ca ioni de urat. La nivelul tubului distal (cu pH redus) proporţia de acid uric nedisociat este mai mare. Urina concentrată cu pH scăzut favorizează formarea de depozite amorfe de acid uric în TCD sau ductele colectoare.

Cristalele de urat (urat monosodic monohidratat) formate la pH fiziologic au formă aciculară şi induc formarea de microtofi (mai frecvent în medulară, datorită gradientului dintre corticală şi medulară determinat de mecanismul de schimb în contracurent).

(2) Tipuri de cristale

- cristale aciculare de urat monosodic monohidratat, formate la nivel interstiţial şi generatoare de microtofi.
- cristale de acid uric, cu aspect microscopic amorf, formate în lumenul tubular, care produc obstrucţie tubulară şi deteriorare acută a funcţiei renale.

d. Nefropatia urică acută

(1) Condiţii de apariţie

Cea mai frecventă situaţie clinică de nefropatie urică acută apare la pacienţii cu leucemii sau limfoame, la care există un turn-over crescut al nucleoproteinelor, mai ales

în timpul chimioterapiei sau radioterapiei (sindromul de liză tumorală). Insuficienţa renală prin creşterea nivelului seric al acidului uric şi aciduria urică mai pot complica deficitul parţial de hipoxantin-guanin transferază, asfixia perinatală, efortul fizic excesiv şi contractura musculară prelungită din status epilepticus. IRA oligurică la aceşti pacienţi rezultă din obstrucţia tubulară renală provocată de precipitarea acidului uric ionizat în tubii colectori.

(2) Fiziopatologie

Ca urmare a obstrucţiei intraluminale a nefronului distal apare şi dilataţia tubului proximal. Acidul este mai puţin solubil într-o urină foarte concentrată cu un pH redus şi, astfel, apare precipitarea de acid uric în medulara renală şi în papilă (în nefropatia acută). Precipitarea acidului uric poate avea loc şi în vasa recta de la nivelul nefronului distal. În această nefropatie funcţia renală se corelează, mai degrabă, cu rata excreţiei urinare a uratului, decât cu nivelul seric al acestuia.

(3) Tabloul clinic al nefropatiei urice acute trebuie suspectat la populaţia cu risc crescut, atunci când oliguria şi scăderea funcţiei renale apar în condiţiile unei concentraţii serice foarte crescute a acidului uric sau în cazul prezenţei acidului uric sau a cristalelor de urat în sedimentul urinar. Este utilă pentru diagnostic determinarea raportului dintre acidul uric şi concentraţia urinară de creatinină. La adulţii cu IRA, cu nefropatie urică acută, acest raport este > 1. Acest test nu poate fi aplicat la copiii cu nefropatie urică acută, deoarece, în mod normal acest raport este > 1. În IRA de altă etiologie, excreţia totală de acid uric este scăzută.

(4) Tratament

Până la apariţia terapiei prin dializă, mortalitatea prin această afecţiune era de 45%.

Tratamentul pentru pacienţii cu risc de a dezvolta nefropatie urică acută constă în a reduce precipitarea intrarenală a acidului uric prin menţinerea unui flux urinar crescut, ceea ce se obţine prin hidratare orală urmărind TA, diureza, eventuale simptome de insuficenţă ventriculară stângă; administrare i.v. de lichide la nevoie. Se începe, de regulă, cu 3000 ml/m^2 de suprafaţă corporală/zi. O urină alcalină se obţine prin administrarea i.v. de bicarbonat de sodiu sau 1g/6 ore per os. Atunci când pH-ul urinar nu poate fi menţinut la 7, se impune administrarea de acetazolamidă (dacă nu există acidoză sistemică). Menţinerea unui flux urinar crescut oferă cea mai bună protecţie împotriva apariţiei nefropatiei urice acute; alcalinizarea urinei ar juca un rol mai puţin important în reducerea alterării renale din cadrul hiperuricemiei acute. Se evită folosirea drogurilor uricozurice şi, mai ales, a substanţelor de contrast.

Cantitatea de urat filtrată poate fi redusă prin folosirea Allourinolului, atât în administrare orală cât şi i.v. Iniţial se administrează 600 mg/zi. În cazul scăderii FG se reduce doza cu câte 100 mg pentru fiecare 30 ml/min reducere a RFG. Allourinolul este un inhibitor al xantin-oxidazei şi este foarte eficient în scăderea concentraţiei serice de acid uric; în timpul tratamentului se observă creşterea excreţiei urinare de oxipurină, dar IR secundară precipitării xantinei a fost foarte rar observată.

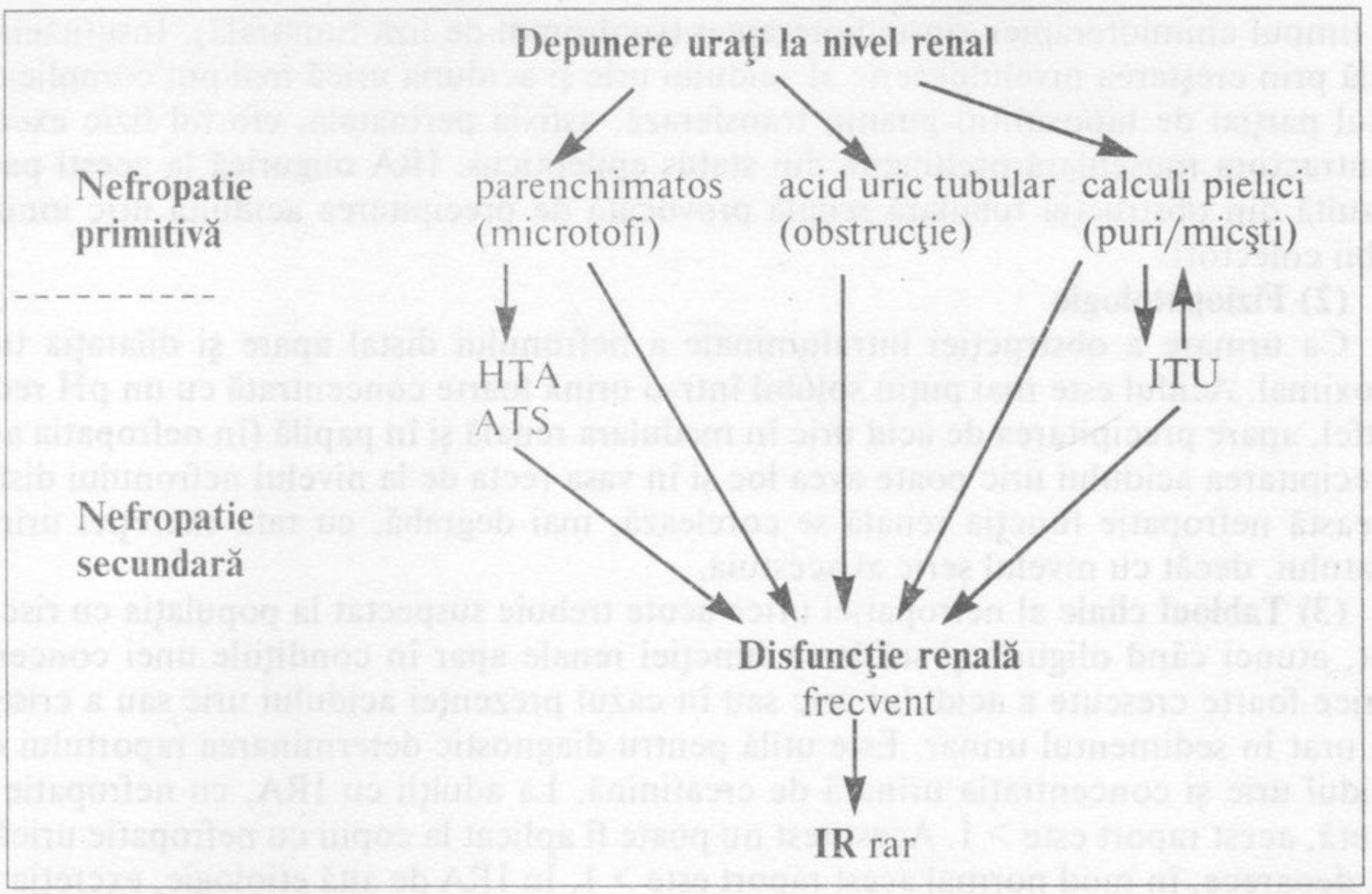
Clearance-ul acidului uric prin hemodializă este de 10 ori mai mare decât cel obţinut prin dializa peritoneală: **hemodializa este tratamentul de elecţie pentru IRA prin nefropatie urică acută.** Allourinolul se dializează, ceea ce impune administrarea unei noi doze post-dializă.

Pentru prevenirea nefropatiei uratice este utilă terapia de uricoliză, prin administrarea i.v. de uricază care degradează acidul uric în alantoină. Aceasta este foarte solubilă, se filtrează glomerular şi nu are acţiune nefrotoxică. Administrarea i.v. de uricază purificată are o acţiune superioară allopurinolului în scăderea concentraţiei serice de acid uric. Nu s-au înregistrat reacţii adverse.

e. Nefropatia urică cronică (nefropatia gutoasă)

(1) Generalităţi

Hiperuricemia asimptomatică nu produce afectare renală semnificativă. Nefropatia urică cronică cu IRC apare la 10% din pacienţii cu gută.



(2) Patogenie

Nefropatia urică cronică se caracterizează prin depozite de urat monosodic în interstiţiul renal; aceste depozite sunt localizate în medulară, existând o reacţie inflamatorie cu celule gigante, multinucleate (microtofi interstiţiali). Primum movens este precipitarea de urat amorf şi urat de sodiu în jurul tubilor renali, cu alterarea epiteliului tubular; acidul uric ajunge într-un interstiţiu mai alcalin unde se depozitează ca urat monosodic. Modificările histologice din nefropatia urică cronică sunt ireversibile.

(3) Evoluţie. Complicaţii

- HTA - este o asociere frecventă, care poate agrava disfuncţia renală;
- ITU - sunt determinate de depunerea de cristale, în special în medulară (PNF recurente);
- obstrucţia acută cu IRA.

Prognosticul este agravat de coexistenţa HTA şi a dislipidemiilor, cu predispoziţie pentru boală vasculară degenerativă şi nefropatie vasculară.

f. Hiperuricemia asimptomatică din bolile renale cronice

(1) Generalităţi

- rareori depăşeşte 10 mg/dl (valorile relativ constante se datoresc mecanismelor adaptative extrarenale de eliminare a uraţilor);
- datele existente nu demonstrează un efect cert de agravare a disfuncţiei renale prin această hiperuricemie, cu excepţia situaţiilor cu hiperuricozurie.

(2) Mecanism de producere

- scăderea RFG;
- creşterea resorbţiei tubulare a acidului uric;
- reducerea secreţiei tubulare de acid uric.

(3) Modalităţi de reducere a hiperuricemiei

- hidratare, aport salin dacă nu există contraindicaţii (deshidratarea creşte concentraţia uratului plasmatic);
- evitarea diureticelor şi a drogurilor care cresc uricemia;
- tratamentul HTA (HTA agravează hiperuricemia);
- restricţia purinică în dietă (carne, alcool);
- allopurinol - administrat numai în hiperuricemia simptomatică, asociat cu hidratare şi tratamentul HTA.

Reacţii adverse la allopurinol: dezvoltarea unei reacţii acute de hipersensibilitate, de tip nefrită interstiţială cu vasculită, este semnificativ mai frecventă la pacienţii cu boală

renală comparativ cu cei cu funcţie renală normală. Apare mai ales la doze neadaptate funcţiei renale.

K. BOLI HEMATOLOGICE - vezi şi capitolul 9

1. Mielomul multiplu (MM)

Este o neoplazie a plasmocitelor caracterizată prin producţie de imunoglobuline monoclonale sau lanţuri uşoare. Disfuncţia renală se instalează la 50-70% din bolnavi şi poate precede manifestările extrarenale.

Complicaţiile renale ale MM includ:

- IRA;
- defecte tubulare specifice - tulburări de acidifiere;
- sindrom Fanconi;
- sindrom nefrotic secundar amiloidozei sau glomerulopatiei cu lanţuri uşoare;
- IRC progresivă produsă de rinichiul mielomatos.

IRA este frecvent provocată de deshidratare sau hipercalcemie (prezentă la 1/3 din bolnavii cu MM). Amiloidoza este prezentă la 15% din bolnavi.

Rinichiul mielomatos este caracterizat prin prezenţa de cilindri proteici (granuloşi, hialini, amorfi) cu obstrucţie intratubulară, atrofie tubulară, fibroză, celule gigante multinucleate; se pot asocia modificări de nefrocalcinoză. Cilindrii sunt formaţi prin interacţiunea proteinei Bence Jones cu proteina Tamm Horsfall. Disfuncţia nefronului pare a fi rezultatul combinaţiei dintre obstrucţia intratubulară şi efectele toxice directe ale proteinei Bence Jones. Toxicitatea lanţurilor uşoare este determinată de tipul de lanţuri uşoare produse, de încărcătura filtrată, greutatea moleculară şi încărcătura electrică a lor.

Diagnosticul de mielom multiplu trebuie suspectat la orice bolnav peste 50 ani care are insuficienţă renală şi proteinurie inexplicabile, asociate cu hipercalcemie şi gaură anionică scăzută. Este susţinut de detectarea plasmocitelor în număr crescut la puncţia medulară.

Tratament prin expansiune volemică, corecţia hipercalcemiei, chimioterapie şi plasmafereză; dializa pentru IRC.

2. Nefropatia din siclemie (drepanocitoza)

Precipitarea hemoglobinei şi eritrocitelor se produce în zone cu presiune parţială a oxigenului scăzută (medulara renală). Consecinţele sunt: ocluzia vasculară, ischemie, boală tubulointerstiţială, uneori necroză papilară, rareori infarcte corticale. Bolnavii au defecte tubulare, în special capacitate de concentrare scăzută şi acidoză tubulară tip IV. IRC progresivă este rară, anunţată de proteinurie şi HTA, reflectând o glomerulopatie subiacentă.

3. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă

Este o afecţiune hemolitică rară, cu deficienţa a 2 proteine membranare (proteina fixatoare de C8 şi factorul de activare/accelerare), făcând eritrocitele sensibile la hemolizarea mediată de către complement. Hemoliza intravasculară determină hemoglobinurie, uneori cu IRA reversibilă. Bolnavii sunt susceptibili la dezvoltarea de microtrombi şi necroză papilară.

Histologic, pot exista leziuni de boală tubulointerstiţială, cu depozite mari de hemosiderină în tubii proximali, putând genera IRC progresivă.

4. Limfoame/leucemii

Interesarea renală este evidenţiată necroptic la 40-50% din cazurile de limfoame şi leucemii. Cel mai frecvent se manifestă ca o complicaţie a sindromului de liză acută tumorală. Diseminarea în interstiţiu poate duce la disfuncţie tubulară proximală manifestată ca acidoză tubulară tip II sau sindrom Fanconi.

L. BOLI IMUNE

LES, sindromul Sjögren, amiloidoza, crioglobulinemia, SIDA pot genera boală tubulointerstiţială. În interstiţiu există complexe imune formate din depozite granulare de IgG şi C3.

În sindromul Goodpasture, boala tubulointerstiţială cronică se poate asocia depunerii de anticorpi antimembrană bazală glomerulară. Imunitatea celulară stă la baza patogeniei

majorităţii nefropatiilor tubulointerstiţiale. Infiltratul celular mononuclear (caracteristic NTIC) constă în celule T activate şi macrofage, cu rol demonstrat în progresia bolii renale; prin intermediul citokinelor, autacoizilor şi factorilor de creştere, infiltratul interstiţial poate iniţia şi întreţine afectarea renală.

M. NEFRITA DE IRADIERE

Afectarea renală după iradiere depinde de: doza totală de iradiere, doza pe şedinţa de iradiere, volumul rinichiului iradiat, vârsta pacientului.

Toleranţa maximă acceptată pentru rinichi este 20-25 Gy (2000-2500 rad), administrate în 3-5 săptămâni pe întregul rinichi. Efectele sunt mult mai severe dacă aceeaşi doză sau chiar mai mult se aplică pe mai puţin de 50% din parenchimul renal.

Poate fi exacerbată de chimioterapice (ciclofosfamida, cisplatina, bleomicina, doxorubicina).

Complicaţiile iradierii:

- dezvoltarea IRC lent progresivă;
- proteinurie;
- pierdere de sodiu cu contracţie volemică;
- anemie, HTA.

După mai mult de un an de la expunere, rinichii devin mici, cicatriceali. Hipertensiunea izolată şi proteinuria au un prognostic mai bun. Este afectat predominant endoteliul, la nivelul căruia are loc activare plachetară, cu aderarea plachetelor la zona de endoteliu lezat, cu eliberare de substanţe mitogenice şi inflamatorii. Există asemănări clinice şi histologice între nefrita de iradiere şi sindromul hemolitic-uremic (PTT). Aceste modificări determină stimularea de renină şi HTA sistemică, exacerbând afectarea endotelială. În glomerul se observă proliferare mezangială şi mezangioliză. Modificările tubulare sau interstiţiale pot urma sau precede aceste manifestări, dar mai frecvent sunt sechele pe termen lung. Nefrita cronică de iradiere poate progresa spre IRC. Incidenţa afecţiunii este în scădere datorită izolării mai bune a locului iradiat şi scăderii utilizării iradierii în terapia primară a cancerului.

De menţionat nefropatia obstructivă postroentgenterapie, cu IRA, IRC. În practică nefrita de iradiere este un diagnostic de excludere; „beneficiile" iradierii terapeutice mai frecvent întâlnite în practică sunt rezultatul fibrozei ureterale - periureterale - vezicale - perivezicale şi se manifestă prin IRC rapid progresivă sau IRA postrenală.

N. NECROZA PAPILARĂ

1. Condiţii de apariţie

Apare rareori, în contextul anumitor afecţiuni:

- DZ;
- obstrucţie de tract urinar;
- abuz de analgetice;
- drepanocitoza;
- rejet de grefă renală;
- pielonefrită acută obstructivă.

Mecanismul ischemic este limitat la papile datorită calităţilor „unicat" ale structurii şi funcţiei acestor zone.

2. Patogenie

a. Macroscopic - papila este vârful conic al medularei renale care priveşte spre pelvisul renal. Există trăsături specifice care separă medulara externă de cea internă:

- o vascularizaţie unică;
- un interstiţiu specializat;
- ramurile terminale ale ramurii subţiri a ansei Henle;
- ducturi colectoare.

Caracteristicile fiecăruia din aceşti constituenţi structurali şi funcţia cumulată de a produce hipertonie medulară contribuie la susceptibilitatea papilei pentru necroză şi sunt responsabile de alterările funcţionale.

b. Vascularizaţia

Fluxul sanguin medular circulă de două ori în aceeaşi regiune, iniţial în vasa recta descendente spre papilă şi apoi din nou în vasa recta ascendente care drenează papila, menţinând hipertonicitatea medularei, ceea ce scade aportul de produşi nutritivi şi diminuă conţinutul de oxigen, cu creşterea conţinutului de CO_2 în sânge pe măsură ce se apropie de papilă. O pierdere minimă de capilare generează focare de necroză ischemică. Perfuzia săracă a papilei este răspunzătoare de rolul central al ischemiei în patogenia necrozei papilare. Contextul clinic de apariţie a necrozei papilare este asociat cu leziuni de microvascularizaţie.

- Diabetul zaharat are leziuni de microangiopatie diabetică; aproximativ 1/2 din necrozele papilare (NP) sunt înregistrate la diabeticii hipertensivi (vârsta înaintată, HTA - scleroza vasculară); examinarea atentă a papilelor vechilor diabetici relevă microfocare de necroză ischemică; se adaugă şi alţi factori de risc - infecţie, abuz de analgetice.
- Drepanocitoza - are leziuni de NP demonstrabile radiologic la mai mult de 1/2 din bolnavi; leziunile obliterative se dezvoltă secundar precipitării intravasculare în mediul sărac în oxigen al medularei. Riscul NP este crescut de infecţie, abuz de analgetice.
- Rejetul cronic este caracterizat de o vasculită care poate genera necroza ischemică a papilei la 35% din cazuri; aproximativ 65% din cazurile de NP sunt legate de boala renală primitivă responsabilă de IRC.
- NP la bolnavii vârstnici cu hidronefroză secundară obstrucţiei este atribuită ischemiei cauzate de contorsionarea vascularizaţiei medulare de către presiunea pielică crescută în rinichiul hidronefrotic.

c. Interstiţiul este mai bine reprezentat în medulară decât în cortex; creşte de la 10-20% în zona externă la aproape 40% la nivelul vârfului papilei. Prostaglandinele medulare sunt esenţiale în modularea fluxului sanguin în această regiune; rata dintre activitatea prostaglandin - sintetazei din papilă/medulara externă/cortex este de 100/10/1. Necroza medularei afectează abilitatea acesteia de a sintetiza prostaglandine esenţiale pentru menţinerea vasodilataţiei medulare. Microangiopatia diabetică scade producţia de prostaglandine prin formarea de microfocare necrotice, scăzând FSR. AINS inhibă activitatea ciclooxigenazei, inducând producerea NP. Administrarea AINS în drepanocitoză este contraindicată deoarece determină o degradare semnificativă a hemodinamicii renale.

d. Hipertonicitatea medulară este esenţială pentru menţinerea balanţei hidrice. Administrarea de agenţi nefrotoxici duce la acumularea acestora conform gradientului de concentrare a medularei, maximum de concentrare fiind atins la vârful medularei. Rolul central al hipertonicităţii medulare în patogenia NP este exemplificat de nefropatia analgezică (NA). Metabolitul activ al fenacetinei (N- acetil paraaminofenol) şi salicilaţii ating concentraţia maximă în medulară. Abolirea hipertonicităţii medularei prin diureză apoasă determină reducerea concentraţiei medulare şi previne NP.

Anatomopatologic, precoce, apare necroza ansei Henle şi a vasa recta (locul de concentraţie a acestor droguri).

Hipertonicitatea medularei compromite abilitatea de apărare a leucocitelor împotriva organismelor invadante.

e. Infecţia a fost considerată cauză de NP („pielonefrita necrotizantă"). Infecţia este mai curând o complicaţie suprapusă pe focarele necrotice papilare. Prezenţa infecţiei accelerează progresia spre necroza papilară completă, dar nu este esenţială în dezvoltarea NP. Concentraţiile înalte de amoniac din medulară contribuie la leziunile medulare. Ele sunt suficiente pentru a activa calea alternă a complementului, care apoi poate precipita leziunea medulară. Una din cele mai precoce manifestări ale NP este incapacitatea de a concentra maximal urina. Distrugerea arhitecturii papilare normale necesare pentru funcţia adecvată a sistemului de schimb în contracurent determină pierderea capacităţii de a menţine hipertonicitatea medulară; afectarea simultană a ducturilor colectoare generează diabetul insipid nefrogen. În consecinţă apare nicturia, poliuria şi incapacitatea de a răs*punde la ADH exogen.*

f. Componente tubulare

Ansele Henle care ajung la papilă aparţin nefronilor juxtamedulari. Necroza papilară generează distrugerea doar a nefronilor juxtamedulari, de aceea IRA nu este frecventă în NP. Scăderea funcţiei renale survine pe măsura creşterii numărului de papile afectate şi a apariţiei cicatricelor corticale. Decesul poate să survină datorită unei infecţii supraadăugate, înainte de instalarea IRC.

g. Ductele colectoare sunt populate de două tipuri de celule: principale sau intercalate. Primele absorb sodiu, ultimele secretă H^+. Celulele intercalate nu sunt prezente în papilă, deci capacitatea de a menţine homeostazia acidobazică este păstrată în NP.

h. Concluzii

Coexistenţa mai multor factori predispozanţi creşte mult riscul de NP; un diabetic care foloseşte analgetice este mult mai expus riscului de NP decât un diabetic care nu foloseşte analgetice sau un utilizator de AINS nediabetic.

3. Evoluţie şi manifestări clinice Procesul necrotic poate fi localizat la una sau mai multe papile renale, iar în 2/3 din cazuri interesează ambii rinichi. Procesul începe cu focare mici de necroză de coagulare bine delimitată (produsă prin mecanism ischemic vascular) şi care se extinde gradat pentru a cuprinde restul de parenchim.

În funcţie de localizarea necrozei iniţiale, există o **formă medulară** (mai frecventă la bolnavii cu drepanocitoză), în care necroza afectează regiunea internă a papilei, în timp ce fornixul şi vârfurile papilei sunt evitate, şi o **formă papilară**, în care sunt afectate vârfurile papilelor. Leziunile necrotice au o margine îngustă şi formează un sechestru care se poate calcifica in situ sau se poate reabsorbi, lăsând un tract sinusal sau o cavitate în loc. Migrarea ţesutului necrotic şi a sechestrelor este generatoare de colici nefretice şi lombalgii (simptomatologie similară litiazei renale). Focarele necrotice sau urina stagnată în sinusuri pot deveni loc de infecţie care poate lua aspect de ITU recurentă subclinică sau poate avea o evoluţie fulminantă letală.

Manifestările clinice ale NP sunt de tip nefrolitiază sau de tip pielonefritic. Rareori iau aspect fulminant infecţios cu septicemie, nefropatie obstructivă şi insuficienţa renală rapid progresivă. Rareori NP este descoperită accidental pe UIV sau necroptic. Nivelul insuficienţei renale care se dezvoltă depinde de numărul de papile afectate. Pe măsură ce leziunile se extind şi apar cicatricile corticale, se instalează insuficienţa renală. Creşterea încărcăturii pe glomerulii restanţi hiperfiltranţi poate contribui la insuficienţa renală progresivă terminală. Deoarece nefronii profunzi sunt primitiv afectaţi, incapacitatea de concentrare a urinei este o manifestare precoce a NP. Poliuria şi nicturia consecutive sunt frecvente şi pot fi simptomele iniţiale pentru care bolnavul se prezintă la medic. Proteinuria este sub 2 g/zi. Piuria este frecventă - 60-80% din bolnavi. Hematuria macroscopică şi microscopică este mai puţin frecventă.

4. Diagnostic

La pacienţii simptomatici diagnosticul poate fi stabilit prin cercetarea ţesutului necrotic care, la examinarea anatomopatologică, poate fi identificat ca fiind de origine papilară. În absenţa diagnosticului histologic adecvat, urografia este cea mai bună metodă de diagnostic. Modificările radiologice nu sunt evidente decât la leziuni avansate, iar papilele sunt fie cu sechestru, fie amputate. Ecografia şi CT sunt mai puţin utile, dar oferă date mai ales la bolnavii cu funcţie renală alterată, la care urografia nu dă elemente semnificative.

5. Tratament

În absenţa unui factor cauzal care poate fi îndepărtat (analgezice, AINS) sau corectat chirurgical (obstrucţie), tratamentul va fi îndreptat spre complicaţiile asociate. Controlul sau eradicarea infecţiei urinare sunt esenţiale. Se va încerca controlul glicemiei diabeticilor. Consumatorilor de analgetice li se recomandă întreruperea drogului sau/şi supliment de lichide.

O. PIELONEFRITA CRONICĂ (PNC)

Este general acceptat că PNC cu afectare funcţională renală este rareori (dacă nu niciodată) o complicaţie a pielonefritei acute, a unei infecţii bacteriene recurente sau a colonizării bacteriene subclinice la adulţi. **Prezenţa bolii cronice tubulointerstiţiale cu episoade**

recurente de pielonefrită nu este de obicei consecinţa infecţiei bacteriene, ci a prezenţei refluxului vezicouretral sau a altei anomalii de dezvoltare a tractului urinar. Infecţiile recurente cu germeni ureazo-secretori (Proteus, Klebsiella) pot produce IRC prin formarea de calculi de struvită, cu obstrucţie de tract urinar şi inflamaţie interstiţială.

● **Pielonefrita xantogranulomatoasă** - formă rară de PNC în care parenchimul renal este înlocuit de granuloame, abcese şi mase de macrofage care conţin lipide. Apare la femei şi interesează un singur rinichi. Bolnavii au febră, stare de rău general, infecţii urinare frecvente. Asociat se întâlneşte obstrucţie de tract urinar, nefrolitiază, HTA şi prezenţa unei mase renale avasculare. Afecţiunea trebuie luată în consideraţie la diagnosticul diferenţial al nefromegaliei. Diagnosticul diferenţial cu carcinomul renal se face prin explorări imagistice - CT, RMN şi angiografie renală. Uroculturile sunt frecvent pozitive cu Proteus, dar şi alţi germeni Gram negativi. Tratament - nefrectomie.

P. REFLUXUL VEZICOURETERAL (RVU)

1. Definiţie - RVU reprezintă fluxul anormal, retrograd al urinei din VU în ureter şi tract urinar superior (TUS).

Joncţiunea ureterovezicală permite urinei să treacă în vezică, dar împiedică regurgitarea în ureter, mai ales în timpul micţiunii. Acest mecanism protejează rinichiul de efectele creşterii presiunii vezicale. Când această valvă devine incompetentă, urina refluează, crescând „şansele" de infecţie urinară, cicatrici pielonefritice şi insuficienţă renală.

2. Anatomia şi funcţia normală a joncţiunii ureterovezicale

Întreruperea experimentală a muşchiului ureterotrigonal determină incompetenţa joncţiunii ureterovezicale şi produce reflux. Pe măsură ce vezica se umple, lumenul ureteral se închide pasiv. Mucoasa vezicală se extinde deasupra muşchiului detrusor în timpul umplerii, creând o valvă care previne RVU. În timpul golirii, muşchii ureterotrigonali se contractă pentru a închide orificiul ureteral în tunelul submucos. Funcţia acestei valve batante este dependentă de lungimea adecvată a tunelului ureteral intravezical şi de susţinerea detrusorului în spatele tunelului. La copiii normali, fără reflux, raţia lungimii acestui tunel faţă de diametrul ureteral este 5:1. La copiii cu reflux, raportul este 1,4:1. Lipsa detrusorului generează RVU. Orice proces, congenital sau dobândit, care lezează complexul ureterotrigonal şi valva batantă determină RVU.

3. Incidenţă

RVU este cauză frecventă a ITU, mai ales la copii şi este cauză de insuficienţă renală în 4-6% din cazurile de bolnavi care necesită transplant renal. Aproximativ 2% din bolnavii cu RVU au afectare renală progresivă.

La copiii sănătoşi, fără simptome urologice, incidenţa refluxului este < 1%. Din copiii cu ITU 20-50% au RVU.

Prevalenţa refluxului la copii pare a fi direct proporţională cu vârsta; 30% din fraţii copiilor cu RVU au de asemenea reflux. Pe măsură ce se produce înaintarea în vârstă, tunelele ureterale submucoase se alungesc şi acest lucru tinde să diminue refluxul la vârste mai mari.

4. Manifestări clinice

Ultrasonografia prenatală evidenţiază hidronefroza produsă adesea prin reflux.

- hidronefroza incidentală:
  - prenatală;
  - altele.
- infecţia de tract urinar:
  - febră, letargie, greaţă, vomă;
  - retard în creştere;
  - durere de flanc;
  - disurie.
- cicatrici renale;
- hipertensiune;
- insuficienţă renală.

Simptomatologia RVU survine frecvent în asociere cu ITU. Copiii au febră, letargie, greaţă, vomă şi retard în creştere. La copiii mari se adaugă disurie şi durere de flanc. Febra este cel mai important semn în diferenţierea infecţiei de tract superior faţă de cea de tract inferior.

5. Studii radiologice

a. Cistografia

După primul episod de infecţie urinară, copiii trebuie supuşi evaluării radiologice a tractului urinar. De elecţie este **cistouretrografia micţională (CUGM)** cu fluoroscopie. Capacitatea estimată a VU la copil:

- copii mici = greutate (kg) x 7 (rezultat exprimat în ml capacitate VU);
- copii mari (peste 1 an) = (vârsta + 2) x 30.

La copiii cu infecţie se recomandă efectuarea acestei investigaţii la 3-4 săptămâni de la sterilizarea urinei. Cistografia cu izotopi este ideală pentru bolnavii care necesită evaluare repetată. Se instilează în VU pertechnetat 99m (1μCu) prin cateter, se umple vezica cu soluţie salină, apoi se vizualizează TU. Este mai sensibilă decât cistografia convenţională şi expune pacientul la mai puţine radiaţii ionizante. Dezavantaj = rezoluţia mai slabă a imaginii.

b. Ultrasonografia

Vizualizează anomalii, hidronefroză, cicatrici. Refluxul moderat/sever produce dilatarea calicelor renale, uneori chiar dilataţie ureterală. Are specificitate mică pentru detectarea de rutină a refluxului.

c. Scintigrama izotopică

Permite buna vizualizare a funcţiei corticale, evaluarea prezenţei cicatricilor sau a PNA. În funcţie de izotopul folosit, pot fi apreciate funcţia tubulară şi glomerulară.

d. Cistoscopia

Evaluarea cistoscopică a orificiului ureteral aduce informaţii privind severitatea alterării joncţiunii vezicoureterale, oferind şi date de prognostic. Cistoscopic, se studiază poziţia şi morfologia orificiului ureteral. Forme de bază ale orificiului - conic (4% dau RVU), oval (28%), potcoavă (83%) şi „golf-hole". Morfologia orificiului ureteral se corelează bine cu lungimea tunelului submucos. Orificiul conic este normal; un orificiu în formă de „golf-hole" este asociat cu un tunel foarte scurt şi o incidenţă crescută a refluxului (100%). Localizarea orificiului ureteral poate fi determinată cistoscopic. Cu cât acesta este situat mai lateral, cu atât refluxul este mai probabil. Evaluarea cistoscopică se face doar după investigaţiile mai sus menţionate.

6. Clasificarea şi gradele de reflux

După clasificarea lui Kramer, categoriile majore de RVU sunt:

a. Reflux primitiv secundar unei anomalii congenitale privind implantarea ureterului în VU.

b. Infecţie cronică cu edem şi distorsiunea joncţiunii ureterovezicale.

c. Obstrucţia colului/sficterului vezical cu decompensarea vezicii şi a joncţiunii ureterovezicale (exemplu - stricturi uretrale sau valve uretrale posterioare).

d. Disfuncţie neuropatică a vezicii cu incompetenţă asociată a joncţiunii ureterovezicale (exemplu - bolnavii cu paraplegie sau mielomeningocel).

e. Reflux traumatic (ca rezultat al traumatismelor postextragere calculi sau ruptură chirurgicală a joncţiunii ureterovezicale).

Clasificarea internaţională pe grade a refluxului se bazează pe rezultatele cistografiei şi are severitate progresivă de la gradul I la gradul V. Este bazată pe anatomia fornixului şi calicelor.

I. Reflux în segmentul inferior.
II. Umplerea ureterului şi a sistemului pielocaliceal fără dilatare.
III. Umplere pielocaliceală cu stază caliceală uşoară.
IV. Ectazie caliceală marcată şi dilataţie pelvică, fără dilatare ureterală extremă.
V. Dilatare pielocaliceală masivă cu distorsiune şi dilatare caliceală mare.

Gradarea refluxului permite cuantificarea indicaţiei terapeutice.

7. Etiologia refluxului primar

Ectopia laterală a orificiului ureteral provine din originea anormală a mugurelui ureteral din ductul mezonefric. Poziţia oblică a ureterului în vezică, lungimea adecvată a tunelului ureteral intravezical şi submucos şi suportul adecvat al detrusorului contribuie la menţinerea normală a unei joncţiuni ureterovezicale fără reflux. Refluxul **primar** este o situaţie congenitală care rezultă atunci când una din aceste condiţii nu este întrunită, în absenţa componentei obstructive sau neuropatice.

Refluxul este **secundar** fie unei musculaturi ureterotrigonale deficiente, care nu permite ca trigonul să se contracte şi să închidă valva batantă, fie dispoziţiei laterale a orificiului (tunelul este mai scurt, detrusorul mai slab).

8. Refluxul secundar

Apare când joncţiunea ureterovezicală este normală, dar există alte anormalităţi ale tractului urinar inferior care produc reflux. Vezica neurologică poate crea un sistem de presiune crescută şi 15-60% din aceşti bolnavi au reflux.

Infecţia tractului urinar poate produce reflux tranzitoriu la o joncţiune aflată la limita normalului - acest reflux dispare de obicei concomitent cu tratamentul infecţiei, fiind datorat edemului şi distorsiunii joncţiunii ureterovezicale în prezenţa infecţiei şi inflamaţiei. Afectarea iatrogenă a orificiului ureteral (chirurgia colului vezical, extracţie calculi, excizie de ureterocel etc.) poate determina reflux.

9. Nefropatia de reflux (NR)

Nefropatia de reflux defineşte cicatricile renale secundare refluxului intrarenal al urinei infectate.

Refluxul intrarenal (RIR) reprezintă extensia urinei refluate în tubii colectori ai nefronilor şi explică diseminarea microbiană intraparenchimatoasă. Regiunile cele mai expuse sunt cele polare. Papilele la acest nivel sunt concave şi deschiderea este perpendiculară pe pelvis, deci urina poate reflua uşor. Regiunea mijlocie a rinichiului este drenată de papile conice. Deschiderea lor este oblică în pelvis - astfel că refluxul este mai dificil. Creşterea presiunii în pelvis prin reflux în timpul micţiunii va închide papilele oblice, dar cele concave nu se închid şi sunt susceptibile la reflux. Astfel se explică predominanţa cicatricilor în zonele polare. Cicatrizarea parenchimului renal se produce doar în prezenţa infecţiei. RIR este responsabil de răspândirea infecţiei din pelvis în cortexul renal. RIR apare în gradele severe de RVU.

Concluzie: Există doi determinanţi principali ai progresiei infecţiei ascendente din VU în parenchimul renal:

- RVU - cel mai frecvent se datorează malformaţiilor congenitale ale inserţiei ureterului în VU;
- RIR - determinat de prezenţa unei papile distincte morfologic, cu ducte deschise care permit răspândirea infecţiei în parenchimul renal în prezenţa unei presiuni intracaliceale crescute.

RVU şi RIR, în combinaţie, reprezintă mecanismele majore responsabile de inflamaţia renală şi cicatricile renale de PNC.

Refluxul steril

Inflamaţia şi cicatricile renale pot fi rezultatul RVU cu presiune mare în absenţa oricărei infecţii, în special în prezenţa unei decompensări vezicale (când presiunea vezicală nu revine la normal între micţiuni). Numeroase studii au arătat evoluţia spre IRC datorată RVU cu urini sterile.

Este dificil de stabilit un curs exact al evenimentelor, deoarece mulţi pacienţi cu nefropatie de reflux au deja cicatrici când sunt examinaţi pentru prima dată; găsirea unei urini sterile la acel moment nu înseamnă că infecţia nu a fost niciodată prezentă.

Refluxul determină modificări patologice similare obstrucţiei, mai ales la presiuni crescute, dar nu determină cicatrici renale în sine. Refluxul este factor de risc major pentru PNA. 40% din bolnavi au cicatrici la momentul diagnosticului nefropatiei de reflux

(probabil de la prima infecţie urinară). Progresia cicatricilor este invers proporţională cu terapia promptă, continuă, cu doze mari de antibiotic pentru a menţine urina sterilă.

10. Evoluţia naturală a refluxului

RVU se vindecă uneori spontan. Gradul de deplsare laterală a orificiului şi morfologia orificiului sunt indicatori de prognostic. În absenţa unor anormalităţi persistente (vezica neurologică, obstrucţie) vârsta pacientului se corelează cu rezoluţia spontană. Statistic, 90% din RVU gradul I, 80% gradul II, 50% gradul III, 10-30% gradul IV şi 0-10% gradul V se vindecă spontan. Se consideră că persistenţa RVU după 4 ani de la diagnostic are şanse minime de vindecare ulterioară. Refluxul unilateral are prognostic mai bun. Aproximativ 2% din bolnavii cu RVU, indiferent de tratament chirurgical sau supraveghere, vor dezvolta boală renală progresivă şi IRC. Refluxul este/a fost prezent la 30-40% din copiii care au IRC < 16 ani şi la 20% din adulţii care au IRC <50 ani.

11. Tratament

Esenţial - terapia promptă şi susţinută a infecţiei urinare!

Dacă nu există indicaţie chirurgicală, profilaxia prelungită cu doze mici de AB este obligatorie. Nitrofurantoinul şi Biseptolul sunt indicate la doze de 1/2 din doza curativă. Uroculturile trebuie repetate la 3 luni. Se impune cistografia cu izotopi şi evaluarea TUS pentru eventualele cicatrici. Profilaxia se continuă până ce dispariţia refluxului se menţine pe cel puţin 2 radiografii la distanţă de 6 luni.

La nou născutul diagnosticat cu hidronefroză şi RVU postnatal, în primele 2 luni de viaţă sunt contraindicate sulfamidele datorită toxicităţii hepatice şi medulare. Antibioticele de elecţie sunt amoxicilina sau o cefalosporină de generaţia I. După vârsta de 3-6 luni se pot folosi Biseptol sau Nitrofurantoin. Se indică a nu se schimba antibioticul pentru a nu modifica rezistenţa germenilor.

Recăderile infecţioase în timpul profilaxiei cu AB şi dezvoltarea de noi cicatrici sunt indicaţii majore pentru corecţia chirurgicală a refluxului. Refluxul care persistă după pubertate este o indicaţie relativă pentru corecţie chirurgicală.

Tratamentul chirurgical al bolnavilor cu nefropatie severă de reflux şi deteriorare renală continuă este controversat. La copiii cu reflux sever bilateral s-a demonstrat că proteinuria şi clearance-ul la creatinină < 25 ml/m^2 anunţă insuficienţa renală indiferent de tratament. Se mai practică injecţii endoscopice submucoase, ca alternativă pentru reimplantarea deschisă, utilizând teflon, colagen bovin linkat şi grăsime autologă. În studiu de urmărire de 5 ani la copii cu RVU tratat medical şi chirurgical, ITU au apărut în 38% din cazurile tratate conservator şi 39% din cazurile tratate chirurgical, dar incidenţa pielonefritei a fost semnificativ mai mare în grupul tratat medical (21% faţă de 10%); 18% au fost consecinţa manevrelor urologice. Tratamentul consevator, cât şi cel chirurgical au eficienţă similară. Reimplantarea ureterelor este o modalitate eficientă de tratament în 90-95% din cazuri.

12. RVU şi hipertensiunea

Nefropatia de reflux este cea mai frecventă cauză de HTA severă la copii. Se dezvoltă la 10-20% din pacienţii cu leziuni cicatriceale. Riscul HTA este mai mare la pacienţii cu reflux bilateral, la cei cu afectare parenchimatoasă mai severă şi la cei cu alterare progresivă a funcţiei renale. Corectarea chirurgicală a RVU nu pare să aibă rol protector faţă de HTA. Renina din venele renale poate fi urmărită pentru determinarea prezenţei mecanismului renin mediat. Dacă renina este crescută unilateral, nefrectomia unilaterală poate vindeca HTA (dar este de ultimă alegere).

13. RVU şi obstrucţia joncţiunii ureteropelvice - pot coexista. Se recomandă efectuarea iniţială a pieloplastiei, cu urmărirea ulterioară a persistenţei refluxului (cazurile uşoare se remit spontan). Reimplantarea ureterelor va fi rezervată pentru situaţiile de reflux sever după pieloplastia eficientă.

14. RVU şi sarcina

Între modificările normale ale tract urinar în sarcină menţionăm: hidronefroza, scăderea peristalticii ureterale, staza urinei în ureter. 5-8% dintre gravide au bacteriurie

asimptomatică - 20-40% vor dezvolta PNA. Incidenţa BA este mai mare la femeile cu RVU (factor major de risc pentru dezvoltarea PNA în sarcină). Se recomandă ca refluxul persistent la femeile de vârstă fertilă să fie corectat chirurgical înainte de sarcină.

15. Refluxul neonatal

Multe cazuri de RVU se diagnostichează antenatal: ecografic se evidenţiază hidronefroza fetală. Recomandarea curentă este ca pentru toţi copiii cu diagnostic de hidronefroză in utero să se practice CUGM după naştere şi, dacă RVU este prezent, să se iniţieze profilaxia cu antibiotice.

16. Concluzii

RVU este o afecţiune frecventă prezentă la 50% din copiii cu ITU. Deşi mulţi prezintă remisiune spontană, 2% progresează spre IRC şi 5-6% au complicaţii pe termen lung, inclusiv HTA. Prevenirea complicaţiilor se face prin eradicarea precoce a RVU şi profilaxia infecţiilor (chemoprofilaxie medicală sau corecţie chirurgicală). La gradele I-II se indică terapie conservatoare, iar la gradul III-V corecţie chirurgicală. Se recomandă chemoprofilaxia la toţi copiii, rezervând corecţia chirurgicală pentru bolnavii necomplianţi la tratament, pacienţii cu recăderi în timpul terapiei cu AB şi pentru femeile de vârstă fertilă.

Bibliografie

- *Andres GA, McCluskey RT: Tubular and interstitial renal disease due to immunologic mechanisms. Kidney Int 7, 1975*
- *Bennett WM: Mechanisms of aminoglycoside nephrotoxicity. Clin Exper Pharm Physiol 16, 1989*
- *Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, ed 5, WB Saunders, Philadelphia, 1996*
- *Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford, 1992*
- *Ciocâlteu Al: Nefrita tubulointerstiţială acută alergic medicamentoasă. Infomedica 5(17), 1995*
- *Clive DM, Stoff JS: Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 310, 1984*
- *Cobos E, Hall RR: Effects of chemotherapy on the kidney. Semin Nephrol 13, 1993*
- *Cogan MG: Tubulo-interstitial nephropathies - a pathophysiological approach. West J Med 132, 1980*
- *Edelman CM: Pediatric Kidney Disease, ed 2, Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992*
- *Eknoyan G, McDonald MA, Appel D, Truong LD: Chronic tubulo-interstitial nephritis: correlation between structural and functional findings. Kidney Int 38, 1990*
- *Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, 1994*
- *Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby - Year Book, 1995*
- *Kuncio GS, Neilson EG, Haverty TP: Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. Kidney Int 39, 1992*
- *Massry SG, Glassock RJ: Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995*
- *Nath KA: Tubulo-interstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. Am J Kidney Dis 20, 1992*
- *Neilson EG: Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. Kidney Int 35, 1989*
- *Pusey CD, Saltissi D, Bloodworth L: Drug associated acute interstitial nephritis: Clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. J Med 52, 1983*
- *Quin JD: The nephrotoxicity of cephalosporins. Adverse Drug React. Acute Poisoning Rev 8, 1989*
- *Sabatini S, Eknoyan G: Renal papillary necrosis. Semin Nephrol 4, 1984*
- *Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR: Analgesic use and chronic renal disease. N Engl J Med 320, 1989*

- *Schlondorff D: Renal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Kidney Int 44, 1993*
- *Schrier RW, Gottschalk CW: Diseases of the Kidney, Little, Brown, Boston, 1992*
- *Stewart JH: Kidney Disease Due to Analgesics and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, 1993*
- *Tisher CC, Brenner BM: Renal Pathology, JP Lippincott, Philadelphia, 1994*
- *Whelton A, Hamilton CW: Nonsteroidal antiinflammatory drugs: effects on kidney function. J Clin Pharmacol 31, 1991*

capitolul 7

INFECŢIILE TRACTULUI URINAR

Emanoil Ceauşu, Alexandru Ciocâlteu, Petrişor Geavlete, Ioan Fulga

I. INFECŢIILE URINARE NESPECIFICE

A. GENERALITĂŢI

1. Definiţie

Infecţiile urinare reprezintă colonizări cu germeni microbieni ale aparatului urinar (parenchim şi căi), urmate de eliminare de germeni prin urină. Această colonizare poate fi:

- pasageră (bacteriemie de pasaj, în general asimptomatică);
- permanentă (infecţie urinară evidenţiabilă prin uroculturi repetate; frecvent simptomatică).

2. Bacteriuria semnificativă

După Edward Kass o bacteriurie > 10^5 colonii/mm^3 urică este o bacteriurie semnificativă, marker al infecţiei urinare. Johnson descrie **criterii de evaluare** mai complexe şi cu aplicabilitate clinică pentru **aprecierea bacteriuriei semnificative:**

- bacteriurie peste 10^2 colonii de germeni coliformi/ml sau peste 10^5 colonii de germeni necoliformi/ml la femeile simptomatice;
- bacteriurie peste 10^3 colonii/ml la bărbaţi simptomatici;
- bacteriurie peste 10^5 colonii/ml la bolnavi asimptomatici (cel puţin 2 uroculturi succesive);
- prezenţa coloniilor în orice cantitate la bolnavii cu prelevarea urinii prin puncţie suprapubiană;
- bacteriurie mai mare de 10^2 colonii/ml la bolnavii cateterizaţi.

Esenţial în aprecierea patogenică a infecţiei urinare nu este strict numărul de colonii/ml, ci particularităţile biologice ale organismului pe care se grefează infecţia urinară.

3. Clasificare evolutivă

Infecţia urinară poate fi:

– simplă (instalată pe un aparat urinar indemn);
– complicată (instalată pe un aparat urinar patologic).

4. Clasificare etiologică

Infecţia urinară poate fi:

- specifică (tuberculoasă, luetică);
- nespecifică (cu germeni Gram negativi sau pozitivi, Chlamydia trachomatis, Candida, germeni difteroizi).

5. Clasificare topografică

Infecţiile urinare nespecifice se pot clasifica în:

a. Infecţia căii urinare (de la papila renală la meatul uretral):

- papilita (infecţia papilei renale);
- pielita (infecţia bazinetului):

- ureterita (infecţia ureterului);
- cistita (infecţia vezicii urinare);
- uretrita (infecţia uretrei).

b. Infecţia parenchimelor aparţinând aparatului urogenital (rinichi, prostată şi testicul):

- pionefrita (supuraţia intraparenchimatoasă renală);
- prostatita (infecţia prostatei);
- orhita (infecţia testiculului);
- orhiepididimita (infecţia testiculului şi a epididimului).

c. Infecţii mixte (care cuprind concomitent parenchime şi căi urinare):

- pielonefrita (infecţia căilor intrarenale şi a parenchimului renal);
- pionefroza (supuraţia căilor intrarenale şi a parenchimului renal).

d. Infecţia periorgan a aparatului urinar:

- perinefrita (supuraţia perirenală);
- pericistita (supuraţia perivezicală);
- periuretrita (supuraţia periuretrală).

6. Etiopatogenie

Germenii cu afinitate pentru aparatul urinar se pot clasifica:

- germeni Gram negativi: Escherichia Coli (cel mai frecvent germene implicat în infecţiile urinare 50-85%), Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus (mirabilis, vulgaris, morgagnii, retgeri), Shigella, Pseudomonas Aeruginosa (piocianic);
- germeni Gram pozitivi: Enterococ (fecalis, haemophilus), Stafilococ (epidermidis, aureus şi saprofiticus - novobiocilin rezistent, care apare fecvent la femei tinere);
- germeni saprofiţi: difterioizii (genuri de streptococ şi stafilococ care, ajunşi în vezică, devin patogeni);
- Chlamydia trachomatis (germene cu dezvoltare intracelulară), Mycoplasma, Ureoplasma urealyticum, Gardnerella vaginalis;
- ciuperci: Candida albicans, Criptococcus neoformans, Aspergilus fumigatus, Histoplasma capsulatum, Blastomyces;
- bacterii anaerobe: Clostridium perfringens, Fusobacterium, Bacteroides;
- virusuri (citomegalovirus, adenovirus).

7. Bacteriologia infecţiilor de tract urinar

Tractul urinar, cu excepţia uretrei, este în mod normal steril. Germenii care colonizează uretra distală şi tegumentele la ambele sexe sunt Stafilococcus epidermidis, difteroizi, Mycoplasma, lactobacili, Gardnerella vaginalis, anaerobi; produc rar ITU. La nivelul organelor genitale externe, la ambele sexe se poate întâlni Mycobacterium smegmatis.

Între pubertate şi menopauză, vaginul are un pH acid; înainte de pubertate şi după menopauză, pH-ul secreţiei vaginale este între neutru şi alcalin. Aceste modificări de pH determină modificări ale florei vaginale; la un pH alcalin/neutru predomină coliformi, bacteroizi, micrococi, streptococi; în mediu acid predomină lactobacili, dar există şi difteroizi, streptococi alfa hemolitici, coci anaerobi.

a. Streptococi

Bacterii piogene, de aspect sferic (coci), formează perechi sau lanţuri de coci.

Necesită mediu de cultură "pretenţios" care conţine: peptone, extracte de carne, sare, glucoză, agar.

(1) Hemolizine

Streptococii secretă mai multe tipuri de enzime hemolitice, în funcţie de care se clasifică în 3 categorii:

- Streptococ alfa hemolitic (Streptococcus viridans) - produce hemoliză importantă a eritrocitelor, cu o decolorare galben-maron în jurul coloniei (o arie opacă ce conţine eritrocite nelizate şi o arie verde rezultată din metabolizarea Hb);
- Streptococ beta hemolitic - determină hemoliză completă a eritrocitelor din jurul coloniei. Are 2 tipuri de hemolizine:

- streptolizina S ("S" de la ser: poate fi extrasă din celule cu ajutorul serului = "serum extractable" sau de la "stabilă"= este stabilă în atmosferă cu oxigen);

- streptolizina O = este inactivată ireversibil în prezența oxigenului.

În mediu anaerob, ambele streptolizine produc hemoliză.

● Streptococ gamma hemolitic - termen incorect, pentru că acest grup nu produce hemoliză.

(2) Clasificare

Introduşi în mediu acid (pH=2) şi încălziţi timp de 10 minute, streptococii eliberează din peretele celular un antigen hidrocarbonat - hidrocarbonatul C; toţi streptococii, cu excepţia celor viridans, au acest antigen. Există 13 antigene C. Pe baza lor s-a făcut clasificarea LANCEFIELD: A - oameni; B - bovine, oameni; C - animale, oameni; D (enterococi) - tract gastrointestinal oameni, animale; E - porcine; F - oameni; G - oameni, câini; H - idem; K - idem; L - câini; M - idem; N - lactate; O - oameni.

În afară de Ag hidrocarbonat C, prezent la toţi streptococii şi diferit de la o clasă la alta, fiecare grup secretă Ag specifice (de exemplu Streptococcus grup A secretă proteina M).

(3) Streptococii beta hemolitici grupul A

- cel mai frecvent implicați în boli acute;

- funcţie de proteina M sunt descrise aproximativ 60 tipuri;

- proteina M oferă virulența streptococilor; este antifagocitară şi induce răspuns imun specific de tip.

Conţin:

- proteina M - determină apariţia de Ac antiproteină M (specifici de tip);

- acid hialuronic în capsulă (conferă un plus de protecţie antifagocitoză);

- alte proteine specifice de tip (Ag T) - neimplicate în virulenţă.

Produse extracelulare:

- streptokinaza (determină liza fibrinei din trombocite); are rol în invazivitatea streptococului;

- streptodornaze (4 enzime ce degradează ADN rezultat din dezintegrarea leucocitelor); rol în invazivitate;

- hialuronidaza (depolimerizează acidul hialuronic) - acelaşi rol;

- NAD-aze (nicotin amid nucleotidaze) - fără rol în invazivitate;

- streptolizina O - hemolizină oxigen- labilă. Liza eritrocitelor nu produce anemie; virulența streptococilor nu e dată de funcţia hemolitică a streptolizinei O, ci de capacitatea ei de a reacţiona cu steroli din membranele leucocitelor gazdei, cu eliberarea de lizozomi; rezultatul este distrucţia ţesuturilor adiacente şi suprimarea chemotaxiei şi mobilităţii leucocitelor. Determină formarea de Ac (ASLO) - important pentru etiologia complicaţiilor tardive ale infecţiei streptococice.

- streptolizina S - polipeptid de 28 aminoacizi, produce beta hemoliză, inhibă chemotactismul şi fagocitoza, are efect citotoxic pe celulele eucariotice. Nu este antigenică (are moleculă prea mică).

Patogenitatea streptococilor grup A:

- faringite;

- scarlatină;

- impetigo streptococic;

- metrite postpartum;

- infecţii ale plăgilor (de obicei produse de streptococi anaerobi asociaţi cu alţi anaerobi, de obicei Bacteroides);

- complicaţii tardive nesupurative ale infecţiilor cu Streptococ grup A:

  - RAA;

  - GNDAPS - produsă de obicei de anumite tipuri (nefritigene): 12, 2, 49, 55, 57;

  - eritem nodos.

(4) Alţi streptococi

Streptococi alfa hemolitici - includ numeroase specii din flora normală a gâtului şi nazofaringelui - şi enterococi (habitanţi normali ai colonului). Nu produc infecţii acute,

se pot manifesta în anumite condiţii ca invadatori secundari; produc endocardită bacteriană subacută.

Streptococcus mutans - implicat în cariile dentare.

(5) Streptococi grupul B (Streptococcus agalactiae)

Prezenţi în flora vaginală a 25% din femei. Pot produce bacteriemie/meninigite în special la diabetici sau imunodeprimaţi. Dau infecţii frecvente, cu mortalitate mare, la nou născuţi: bacteriemie, pneumonie, meninigite.

(6) Streptococcus pneumoniae (Diplococcus pneumoniae) - agentul major al pneumoniei france lobare. Coci dispuşi în perechi sau lanţuri surte, Gram (+), imobili, încapsulaţi (virulenţă dată de capsulă). Nu sunt implicaţi în infecţiile urinare.

b. Stafilococi

(1) Morfologie, metabolism

Celule sferice, diametrul 1 μ, dispuse de obicei în ciorchine, rar izolate sau în perechi. Gram (+), imobili, nu formează spori, sunt facultativ anaerobi.

Examenul rapid la MO pe lamelă îi diferenţiază rapid de streptococi, care au tendinţa de a forma lanţuri. Eliberează catalază. Necesită medii de cultură cu infuzie de carne +/- zahăr sau medii sintetice cu minimum 14 aminoacizi + 2 vitamine B: tiamină şi acid nicotinic.

(2) Clasificare

- Stafilococcus aureus;
- Stafilococcus epidermidis;
- Stafilococcus saprophyticus.

(3) Stafilococ auriu

- caracteristic: produce un pigment galben auriu; posedă un Ag specific: polizaharidul A; fermentează manitolul; produce coagulaze.

- 90% din stafilococii aurii posedă în peretele celular proteina A care leagă regiunea Fc a IgG normale (proteina A posedă 4 locusuri de legare a Fc; această proprietate conferă activitate antifagocitară prin competiţie cu leucocitele pentru regiunea Fc);

- se pot clasifica în 4 subtipuri (I-IV):

Produse extracelulare (toxine şi enzime ce conferă rezistenţă la fagocitoză şi patogenitatea):

● coagulaza - conferă patogenitatea stafilococului auriu (transformă fibrinogenul în fibrină). Există 7 tipuri de coagulaze extracelulare diferite antigenic; ele acţionează prin activarea CRF (coagulase reacting factor), care există în mod normal în plasmă. În afară de coagulaza extracelulară, stafilococul auriu posedă şi o coagulază legată, cu aceeaşi acţiune, dar care nu necesită prezenţa CRF.

● hemolizine (toxine: alfa, beta, delta şi gamma - diferenţiate antigenic prin tipul de eritrocite pe care le lizează):

- alfa toxine (alfa hemolizină): acţiune **litică** pe muşchii netezi, celule dermice, **toxică** pe macrofage şi trombocite, produce degranularea leucocitelor PMN cu eliberarea de lizozomi; reacţionează cu eritrocitele prin eliberare iniţială de potasiu, urmată de liză completă;

- beta toxine (beta hemolizine) - hemolizine la cald-rece (lizează eritrocitele iniţial la 37°C, apoi la rece); se combină cu sfingomielina pentru a scinda forskolina, cu distrugerea celulei; celulele bogate în sfingomielină sunt cele mai susceptibile la beta toxine;

- gamma toxină (gamma hemolizină): produce liza eritrocitelor; activitatea ei este inhibată de fosfolipide;

- delta toxină (delta hemolizină): acţiune litică pe eritrocite, PMN, macrofage, limfocite, trombocite; mecanism de acţiune: prin reacţia aminoacizilor hidrofobi cu fosfolipidele membranelor celulare.

● leukocidină: toxină formată din 2 componente separate ce acţionează sinergic în lezarea leucocitelor PMN şi a macrofagelor.

● exfoliatina: exotoxină ce produce o dermatită acută exfoliativă (în special stafilococul grup II fagic) în special la nou născuţi sau la cei ce primesc droguri imunosupresoare.

● enterotoxine (în număr de şapte) produc toxiinfecţii alimentare (incubaţie 2-6 ore); foarte rezistente la cădură.

● altele: penicilinaze, hialuronidaze, lipaze, stafilokinaze.

Patogeneza infecțiilor stafilococice

Stafilococul auriu este prezent în nazofaringe la 20-40% din adulții normali și în mediu intraspitalicesc la 55-70%. Aceștia sunt rezervorul de microbi. Receptivitatea cea mai mare o au nou născuții, pacienții chirurgicali, arșii, cei ce primesc imunosupresoare, bolnavii cu afecțiuni imunosupresive, cei cu boli respiratorii virale.

- infecții cutanate: abcese, flegmoane, furuncule, carbuncule, impetigo (în asociație sau nu cu streptococ);

- sindrom de șoc toxic - descris la femei în perioada activă sexual prin folosirea de tampoane vaginale infectate cu stafilococ auriu rezistent la penicilină (contaminare fie de pe mâini, fie din vaginul exterior);

- pneumonii;

- osteomielită;

- infecții ale plăgilor;

- enterită;

- meningite;

- endocardite.

(4) Stafilococcus epidermidis:

Caracteristici: colonii albe; posedă polizaharidul B; nu produce coagulază, alfa toxină sau proteina A; nu fermentează manitolul.

Face parte din flora normală cutanată; poate deveni germene oportunist, implicat în artrite, infecții ale protezelor vasculare, infecții de tract urinar în special la copii sau bărbați vârstnici care au suferit manevre instrumentale pe tractul urinar.

(5) Stafilococcus saprophyticus

Caracteristici: coagulazo negativ; DN-azo negativ; nu fermentează glucoza; rezistent la novobiocin.

Cauză frecventă de infecții urinare la femei, în special între 16-30 ani; foarte rar la bărbați. Sursa infecției este rar cunoscută (este rar izolat în urină, fecale sau piele la normali); posibil din plăgi cutanate ale persoanelor care lucrează cu animale.

Rezistent la novobiocin, sensibil la penicilină, ampicilină, meticilină, eritromicină.

c. Enterobacteriacee

Clasificare

Clasa	Genul
- Escherichieae	Escherichia Shigella
- Edwardsielleae	Edwardsiella
- Salmonelleae	Salmonella Arizona Citrobacter
- Klebsielleae	Klebsiella Enterobacter Serratia
- Proteaceae	Proteus Providencia
- Erwineae	Erwinia Pectobacterium

(1) Escherichia Coli (colibacilul)

- cel mai frecvent germene întâlnit în IU. Reprezintă peste 90% din flora aerobă saprofită a tubului digestiv;

- bacil Gram (-), dimensiuni 4/1,2 μ, deloc/puţin mobil. Creşte uşor în culturi, la 30-42°C (optim 37°C). După aproximativ 18 ore de cultură pe medii simple (bulion) formează colonii opalescente, rotunde, diametrul 3-5mm; unele tulpini dau colonii mucoide; fiecare colonie, plecată de la 1 bacterie, este formată din 10^{10} bacterii;

- este indol pozitiv; clivează lactoza (lactozo (+)); fermentează glucoza (cu producere de gaz); nu posedă oxidază; poate creşte pe mediu anaerob;

- posedă un corp, capsulă şi flageli, toate trei antigenice. Ag O (somatic) face parte dintr-o moleculă complexă ale cărei porţiuni lipidice constituie endotoxina. Există 157 Ag O diferite care pot servi la serotiparea tulpinilor de E. Coli;

- AgH (flagelar) - 52 tipuri diferite; poate lipsi la bacteriile mobile;

- AgK (capsular) este format din Ag A, B şi L ale capsulei. Există 99 Ag K diferite. Prezenţa sa este asociată anumitor patologii: Ag K a fost pus în evidenţă la 84% din meningitele neonatale şi 39% din pielonefritele cu E. Coli. Dă reactivitate încrucişată cu meningococul tip B şi, în unele cazuri, cu Haemophilus influenzae tip B;

- pe lângă flageli, E. Coli posedă şi filamente (numite pili/fimbrii) care au rol în aderenţa la anumite celule umane ce posedă receptori specifici;

- colibacilii izolaţi din infecţiile urinare simptomatice posedă 2 sau mai mulţi factori de virulenţă: Ag K, lipopolizaharidul (Ag O complet) adezină rezistent/sensibil la manoză, rezistenţa la efectul bactericid al serului, producţia de hemolizine.

(2) Klebsiella pneumoniae (bacilul Friedlander)

- reprezintă aproximativ 5% din flora aerobă saprofită a tubului digestiv. Secretă o beta lactamază ce hidrolizează toate tipurile de peniciline (penicilină G, ampicilină, carbenicilină etc) şi constituie frecvent flora de substituţie orofaringiană la pacienţii sub penicilinoterapie;

- bacil Gram (-), imobil, lungime 2-6 microni, lăţime 1 micron, coloraţie bipolară. Se cultivă uşor pe mediile obişnuite, generând, după 18 ore de cultură, colonii cu diametru 4-6mm, mai opace decât ale colibacilului.

Caracteristici de cultură: producţia de acetone; prezenţa unei ureaze lente; cultura pe citrat de Simmons; fermentarea hidraţilor de carbon cu producerea de gaz.

Există 72 tipuri de bacili Klebsiella, clasificate după antigenul capsular (Ag K) care joacă rol în virulenţa bacteriei. Este implicat în infecţiile de tract urinar intraspitaliceşti.

(3) Proteus

- cuprinde 4 specii diferite (P. mirabilis, P. vulgaris, P. morgagnii şi P. rettgeri).

Sunt bacili Gram (-), mici (diametrul 0,5 μ), cu aspect proteiform, foarte mobili, posedă Ag O şi Ag H.

Caracteristici de cultură: prezenţa unei triptofan dezaminaze şi a unei ureaze foarte rapide.

Reprezintă circa 5% din flora aerobă saprofită a tubului digestiv şi face parte din flora de substituţie la pacienţii spitalizaţi. Proteus rettgeri, multirezistent, este prin excelenţă germene de suprainfecţie nosocomială (sonde urinare).

ITU cu Proteus se asociază aproape întotdeauna cu litiază coraliformă. Alcalinizarea urinei (datorită ureazei foarte active) favorizează formarea de calculi.

(4) Enterobacter

Se aseamănă morfologic şi biochimic cu Klebsiella, cu excepţia faptului că sunt foarte mobili. Posedă o beta lactamază care inactivează majoritatea cefalosporinelor din generaţiile 1 şi 2. Face parte din flora normală a tractului gastrointestinal; poate deveni patogen, producând IU la spitalizaţi.

(5) Serratia

Se aseamănă cu enterobacter pe plan morfologic şi biochimic. Posedă 14 Ag O şi 12 Ag H.

Caracteristici: prezenţa unei lipaze şi a unei gelatinaze; secreţia unui pigment roşu; rezistenţa la colistin.

Este implicată în infecţii severe în mediu spitalicesc, în special în serviciile de urologie şi ATI sau la nou născuţi, persoane debilitate, pacienţi ce primesc imunosupresoare.

(6) Citrobacter

Se aseamănă morfologic cu colibacilii şi biochimic cu Salmonella, de care se diferenţiază prin prezenţa unei galactozidaze şi absenţa lizindecarboxilazei.

Există 2 varietăţi:

C. freundii - producătoare de H_2S;

C. diversus - producătoare de indol.

Face parte din flora intestinală saprofită. Poate deveni patogen, producând ITU sau suprainfecţii la spitalizaţi; poate produce (la spitalizaţi bătrâni, pacienţi debilitaţi) şi infecţii ale plăgilor, osteomielită, gastroenterite.

(7) Pseudomonas

Germeni Gram (-); cuprind câteva zeci de specii, din care numai câteva sunt implicate în patogenia umană.

P. aeruginosa (bacilul piocianic) se găseşte în scaun la circa 5% din indivizii sănătoşi, şi aproximativ 50% din spitalizaţi. Produce 2 pigmenţi: unul albastru (piocianină) şi unul verde, fluorescent (fluoresceină).

Virulenţa este dată de producţia de: exotoxine (exotoxina A induce scăderea sintezei de proteine, cu moarte celulară); leukocidină; fosfolipaza C; 2 proteaze: elastaza (atacă elastina din pereţii vasculari şi inactivează unele componente ale complementului) şi colagenaza - hidrolizează colagenul.

Produce infecţii urinare prin suprainfecţie intraspitalicească cu sonde urinare, instrumentar. Produce infecţii în special la imunodeprimaţi, drogaţi, ventilaţi mecanic, arşi, persoane ce primesc antibiotice perioade prelungite şi în doze mari (este multirezistent la antibiotice). Sensibil la tobramicină, carbenicilină, gentamicină, ticarcilină, dar poate deveni rezistent şi la acestea.

d. Chlamydia trachomatis

Microorganism implicat în mai mult de jumătate din uretritele negonococice la bărbaţi, epididimite acute la tineri, infecţii ale tractului urogenital la femei. Transmitere pe cale sexuală. Face parte din familia Chlamydiae.

Clasificare:

- Ch. trachomatis

- serotipurile A, B, Ba, C - trahom, cecitate hiperendemică;

- serotipurile D, E, F, G, H, I, J, K - conjunctivita cu incluziuni; uretrite; proctite; cervicite; salpingite; peritonite; endocardite; conjunctivite neonatale; pneumonii; limfogranulomatoza venerianã.

- Ch. psittaci - psitacoza, ornitoza.

Chlamidiile sunt microorganisme care se multiplică intracelular ca şi virusurile dar, spre deosebire de virusuri, conţin 2 tipuri de acizi nucleici şi sunt sensibile la anumite antibiotice. Sunt fagocitate de celula gazdă în interiorul căreia corpusculul elementar (diametru 0,3 μ) produce, prin multiplicare, o colonie intracelulară (incluziune). Celulele parazitate se recunosc la coloraţia Giemsa prin prezenţa unei incluziuni paranucleare roşii pe fond bleu. Diagnosticul pozitiv al unei uretrite sau cervicite se face prin detaşarea de celule epiteliale şi plasarea într-un mediu de cultură special care conţine un tampon fosfat îmbogăţit cu zahăr şi ser de făt bovin, gentamicină şi amfotericină B; apoi se inoculează pe celule vii (celule Mc Coy) şi se centrifughează; după câteva zile de incubaţie se evidenţiază incluziunile intracelulare.

Peretele celular conţine acid muramic. Conţin atât ADN, cât şi ARN.

Sunt microorganisme anaerobe; nu conţin organite intracelulare, dar posedă o parte din ciclul acizilor tricarboxilici. În celulele în care se multiplică, opresc sinteza de macromolecule şi, cu ajutorul energiei din celula gazdă, îşi pot sintetiza propriile proteine.

Serotipurile D-K sunt implicate în afecţiuni ale tractului genital cu transmitere sexuală:

- uretrite la bărbaţi;

- epididimite acute la tineri (<35 ani); la vârstnici, epididimitele sunt produse de coliformi;

- cervicite, salpingite, bartolinite la femei.

Sunt sensibile la tetraciclină.

e. Ureoplasma urealyticum

Microorganisme din familia Mycoplasmae, implicate în 5-10% din uretritele negonococice. Necesită pentru creştere: colesterol, uree, ser de cal. Conţin urează (de aici şi numele) ce hidrolizează ureea în NH_3 şi CO_2.

Morfologie (ca toate mycoplasmele): nu au perete celular. Sunt formate din membrană plasmatică, citoplasmă şi ADN cromozomial. Formă foarte variabilă, în funcţie de mediu, de la celule cocoide la filamente.

f. Mycobacterium tuberculosis (bacilul Koch)

(1) Structură, culturi

Bacili subţiri, drepţi sau încurbaţi, imobili, nu formează spori, necapsulaţi.

Evidenţiaţi prin metoda Ziehl-Neelsen, care foloseşte carbofuxină drept colorant; după fixarea colorantului, spălare cu acid-alcool, apoi contracolorare cu albastru de metilen: micobacteriile fast-acid reţin colorantul roşu iniţial, celelalte apar albastre.

Aerob, creşte în mediu simplu format din săruri anorganice, asparagină şi glicerol; datorită conţinutului mare de lipide (> 40% din greutatea uscată) creşte în colonii mate, strânse sau în mediu lichid, ca pelicule la suprafaţă. Necesită timp mai mare decât alte bacterii pentru creştere, chiar în condiţii optime (în circa 6 săptămâni devine vizibilă o colonie). Sunt foarte uşor distruse de căldură (pasteurizarea este o metodă suficientă de omorâre a BK din lapte). Foarte rezistenţi la agenţi chimici şi uscăciune; pot persista vii multe luni în camere, pe paturi, în spută.

(2) Compoziţie chimică

Conţin > 40% lipide. Caracteristică este o clasă de lipide: micozidele, implicate în patogenitatea micobacteriilor:

- acidul micolic: acid gras alfa ramificat, beta hidroxi care circulă liber sau legat de glicolipide (formând micozidele):
- cord factor - micozidă ce conţine 2 molecule de acid micolic esterificat în dizaharide tetraloze. Apare în micobacteriile virulente şi este responsabil de un fenomen în care bacteriile cresc paralel una lângă alta, formând cordoane largi, ca serpentinele. Micobacteriile nevirulente nu cresc în asemenea cordoane;
- sulfatidele - glicolipide ce inhibă fuziunea fagozom - lizozom şi cresc supravieţuirea micobacteriilor fagocitate;
- wax D - micozid care induce răspunsul imun celular la BK.

g. Patogenia infecţiilor de tract urinar

Mecanismul prin care **bacteriile** invadează de obicei tractul urinar este cel ascendent, rezervorul fiind tractul gastrointestinal. Peste 95% din ITU sunt produse de enterobacteriacee şi E. faecalis. Dintre enterobacteriacee, cea mai importantă este E. Coli, care este responsabilă de 90% din ITU la nespitalizaţi şi 50% la spitalizaţi.

La spitalizaţi, apariţia unei ITU noncolibacilare sau a unei ITU cu germeni rezistenţi la antibiotice este determinată de trei factori:

- modificarea florei tractului intestinal;
- cateterizarea urinară;
- prezenţa/absenţa unor anomalii structurale/funcţionale.

Pacienţii spitalizaţi cu floră intestinală modificată prin antibioterapie sau cei cateterizaţi urinar prezintă frecvent ITU cu Serratia marcescens sau Pseudomonas aeruginosa. Stafilococul saprofit produce frecvent ITU simptomatice la femei tinere, active sexual, dar nu la bărbaţi. ITU cu Proteus sunt mai frecvente la băieţi între 1-12 ani, în timp ce la bărbaţii vârstnici cu prostatism apar frecvent ITU cu E. faecalis. ITU cronice cu Proteus, datorită eliberării de urează, se însoţesc de urină alcalină şi litiază de struvită. ITU cu germeni anaerobi apar numai în anumite condiţii favorizante; în mod normal, uretra distală a ambelor sexe este populată de germeni anaerobi în special Gram (+), dar o ITU cu anaerobi poate apare asociată unei obstrucţii în special prin tumori maligne.

În afara căii ascendente de invazie a tractului urinar (prezentă în 95% din ITU), ITU pot apărea şi pe cale hematogenă (bacteriemie cu diferite puncte de plecare şi invazie ulterioară a tractului urinar şi rinichiului); este cazul germenilor foarte virulenţi: stafilococ auriu, piocianic, specii de Salmonella, Schistosoma haematobium şi, mai rar, Brucella, Nocardia, Actinomyces.

În cazul TBC urinare, rinichiul este cel mai important sediu al TBC extrapulmonare; invazia rinichiului de către BK se face pe cale hematogenă; ulterior se produce răspândirea infecţiei în jos la uretere, VU, prostată, vezicule seminale, epididim.

h. Fungi

Agentul etiologic cel mai frecvent este Candida albicans.

ITU fungice apar la:

- pacienţii cateterizaţi urinar;
- cei care au primit antibiotice cu spectru larg;
- diabetici;
- cei ce au primit corticoizi;
- copiii cu malformaţii anatomice congenitale ale tractului urinar;
- transplantaţii renal.

De regulă sunt limitate la VU; în 10% din cazuri pot fi sursă de candidemie.

Mai frecvent, tractul urinar este sediul metastatic al unei candidoze sistemice, cel mai frecvent cu C. albicans sau C. tropicalis. Infectarea pe cale hematogenă a rinichiului poate apărea şi în coccidiomicoze şi blastomicoze, cryptococoză (foarte frecventă la imunodeprimaţi). Cryptococcus neoformans poate produce necroză papilară, pielonefrită şi piurie, asemănătoare TBC renourinare. În prezenţa unor situaţii clinico-epidemiologice sugestive, pacienţii cu piurie sterilă trebuie să atragă atenţia asupra unei infecţii fie fungice, fie TBC, fie chlamidiene.

i. Virusuri

Două grupuri de virusuri pot mima ITU fungice sau bacteriene:

- adenovirusurile tip 21 şi 11 produc aproximativ un sfert din cistitele hemoragice la copiii de vârstă şcolară;
- ITU cu polyomavirusul BK apar la imunodeprimaţi, transplantaţii renal.

C. FACTORI DETERMINANȚI AI RĂSPUNSULUI LA AGRESIUNEA INFECȚIOASĂ

1. Gazda

a. sexul feminin

Femeile sunt predispuse la infecţii urinare datorită unor condiţii favorizante anatomice, endocrine, imunologice. S-a constatat că viaţa sexuală favorizează creşterea numărului infecţiilor urinare. Se descrie o colonizare cu germeni patogeni prin bariera de germeni saprofiţi (lactobacili, stafilococi, corynebacterium şi streptococi). Particularităţile locale vaginale sunt responsabile de exacerbarea florei vaginale, care devine patogenă:

– pH-ul secreţiei vaginale;
– aderenţa microorganismelor la celulele epiteliului vaginal;
– scăderea producerii de anticorpi specifici cervico-vaginali.

Sarcina (uterul gravid determină stază prin comprimarea ureterelor şi/sau a vezicii urinare), dar şi menstra şi menopauza sunt perioade fiziologice din viaţa femeii care pot favoriza apariţia şi dezvoltarea infecţiei urinare nespecifice.

b. deficienţe imune (datorită apărării deficitare antibacteriene).

Aparatul urinar este încadrat în sistemul imun prin producţia de anticorpi anti Antigen O, Antigen K, Fimbrie 1, Fimbrie P (Ac sunt imunoglobuline IgA şi IgG).

c. carenţe proteice şi vitaminice

d. diabet: glucoza din urină constituie un excelent mediu de cultură, favorizând dezvoltarea uretritei şi vaginitei diabetice, iar pe cale retrogradă a nefropatiei diabetice cu necroză papilară.

e. afecţiuni biliodigestive cronice (constipaţie cronică, diskinezii biliare) cu realizarea a 2 sindroame:

– Heitz-Boyer (sindromul entero-renal) care apare în constipaţie cronică, cu trecerea de bariera digestivă a germenilor din colon, bacteriemie de pasaj, bacteriurie care, pe un teren urinar favorabil, poate declanşa episodul de pielonefrită;

– sindrom entero-bilio-renal.

f. afecţiuni genitale asociate (vulvovaginite, anexite, uretroanexite).

g. afecţiuni prostatice (acute şi cronice) care alterează potenţa antimicrobiană a lichidului prostatic.

h. afecţiuni neurologice (vezica neurologică).

2. Factori care ţin de aparatul urinar:

a. factori care ţin de rinichi (de constituţia lui anatomică):

- vascularizaţia renală abundentă (posibilitate rapidă de însămânţare);
- absenţa sistemului reticulohistiocitar renal la nivelul medularei (deficienţă în apărarea antimicrobiană);
- hipertonicitatea medularei: inhibă migrarea leucocitelor; inhibă fagocitoza; inhibă activarea complementului (fracţiunea C4);
- acţiune anticomplementemică a amoniului;
- flux sanguin încetinit în medulară.

O menţiune specială trebuie făcută pentru această zonă a rinichiului - medulara - care reprezintă punctul cel mai sensibil al rinichiului, locul iniţial şi persistent al dezvoltării germenilor.

b. factori care ţin de arborele urinar:

● uretra scurtă la femeie (3-4 cm), care se deschide la nivelul introitusului vaginal unde există o bogată floră patologică ce poate progresa în vezica urinară;

● la bărbat micţiunea cu jet turbulent, întreruptă, face ca o parte din flora uretrală să progreseze în vezica urinară;

● posibilitatea refluxului vezico-uretero-renal, care poate fi de 5 tipuri:

- pielo-canalicular - presiunea mare de la nivelul bazinetului face ca urina să pătrundă în tubii distali şi colectori;
- pielo-interstiţial - peretele subţire al tubilor colectori se poate rupe datorită creşterii presiunii, iar urina pătrunde în interstiţiu;
- pielo-limfatic - limfa preia o parte din urina interstiţială, fără a avea posibilitatea de a prelua toată urina, o parte pătrunzând prin peretele subţire şi fragil al venulelor;
- pielo-venos - urina care nu este preluată de limfă pătrunde prin peretele subţire şi fragil al venulelor;
- pielo-subcapsular - presiunea mare interstiţială determină pătrunderea urinei pe lângă piramidele renale până la nivel subcapsular.

● prezenţa celor 5 sisteme fiziologice (anatomice şi funcţionale) ce pot ecluza fluxul urinar de la papila renală la meatul uretral:

- I-a ecluză - aria cribrosa la nivelul papilei renale conţine musculatură fină ce se opune refluxului;
- a II-a ecluză - ureterul cu jocul presiunilor şi peristaltica sa;
- a III-a ecluză - meatul ureteral cu cele 4 mecanisme antireflux:
  - oblicitatea traiectului ureteral prin peretele detrusorului;
  - sistemul de fibre "în cravată" ce pleacă din detrusor, înconjoară ureterul juxtavezical şi reintră în vezică (teaca Waldeyer);
  - traiectul strict submucos al ureterului, intravezical (2-2,5 mm) - creşterea presiunii intravezicale comprimând ureterul;
  - orificiul ureteral în fantă, cu un sistem de fibre ce pleacă din col, merg pe bara interureterală, înconjoară orificiul ureteral şi se întorc în col. În actul micţional colul se deschide şi orificiul uretral se colabează prin contracţia acestor fibre;
- a IV-a ecluză - colul vezical cu sistemul său sfincterian;
- a V-a ecluză - uretra prin:

- aparatul sfincterian;
- uretra mai lungă la bărbat.

● corpii străini (de exemplu litiaza urinară sau tumorile aparatului urinar);
● posibilitatea existenţei unui obstacol subvezical (se realizează micţiunea incompletă).

Staza favorizează apariţia infecţiei, iar aceasta, la rândul ei, apariţia litiazei secundare;
● modificări de statică genitală (cistorectocel, prolaps genital).

3. Factori ce ţin de germene (în special germeni Gram negativi):
● virulenţa bacteriană:
● rezistenţa la fagocitoză prin prezenţa factorului K (K1) pe capsula bacteriană;
● producerea de hemolizine(creşte rezistenţa la fagocitoză);
● rezistenţa la activitatea bactericidă a serului (rezistenţa plasmidică);
● cantitatea de germeni (clasificarea infecţiilor urinare Kass şi Johnson);
● localizarea germenului: medulara are apărare slabă, fiind mult mai receptivă la infecţii;
● existenţa fimbriilor (pililor), între 100 şi 400, de tip I, II şi III, care se ataşează pe receptorii uroteliali. Fimbria P (E. Coli şi Proteus) mediază legătura cu porţiunea digalactozică a glicozingolipidelor uroteliale. Punerea în evidenţă a acestora modifică atitudinea terapeutică, deoarece aceşti germeni sunt rezistenţi la antibioticele cele mai puternice datorită creării unui bloc funcţional între fimbrii şi celula urotelială (receptori specifici celulari epiteliali).

4. Factori iatrogeni (infecţii nosocomiale) - după manevre endourologice: cistoscopia, pielografia, cateterismul ureteral sau uretral cu intenţie terapeutică sau diagnostică, care pot duce la apariţia pielonefritei.

5. Factori de protecţie locali ai aparatului urinar:
● presiunea pozitivă din arborele urinar (10 cmH_2O din sistemul pielocaliceal şi 60-70 cmH_2O din uretra normală);
● spălarea mecanică a arborelui urinar produsă de urină;
● diluţia urinii (scade numărul de germeni);
● stratul protector de glucozaminoglicani (GAG). Vezica urinară are şi ea mecanisme specifice de apărare prin evacuarea completă a urinii şi prin mucoasa protectoare care poate distruge germenii;
● gravitaţia;
● funcţionalitatea sistemelor ecluzale fiziologice şi anatomice.

D. CĂILE DE PROPAGARE A INFECŢIEI

1. Calea ascendentă (canaliculară, retrogradă) este cea mai frecventă; germenii de la nivelul uretrei sau, mai ales, de la nivelul introitusului vaginal ajung în vezică unde se pot cupla (cu ajutorul unor fimbrii speciale) cu celulele uroteliale sau cu anumite porţiuni ale stratului GAG (locusuri antigenice specifice complementare). Germenii secretă endotoxine care produc edem la nivelul orificiului ureteral şi al sistemului pielocaliceal al ureterului, transformându-l într-un tub rigid, inert. Se produce astfel stază şi reflux cu posibilă apariţie a pielonefritei.

2. Calea hematogenă (mai rară) presupune un episod de bacteriemie. Cele 2 sindroame: enterorenal (Heitz-Boyer) şi enterobiliorenal sunt frecvente mai ales la femei, datorită constelaţiei endocrine. Intestinul gros sub acţiunea estrogenilor are o peristaltică lentă (apare constipaţia cronică) care determină leziuni la nivelul mucoasei colice. Germenii trec astfel în circulaţie şi, ajungând la rinichi, pot produce apariţia pielonefritei. Această cale este descrisă ca mecanism patogenic în pielonefrita primitivă (având punct de plecare un focar stafilococic la distanţă).

E. Coli nu poate produce infecţia rinichiului pe cale hematogenă decât în condiţii experimentale de injectare cu doze letale de E. Coli (şi atunci numai în 15% din cazuri). Experimental injectarea i.v. de 5×10^8 E. Coli duce la evidenţierea în rinichi a numai 10^3-10^4 germeni, fără să apară inflamaţie, distrucţie tisulară sau bacteriurie şi în circa 10 zile rinichii devin sterili. Incapacitatea tulpinilor de E. Coli de a produce infecţie renală pe cale

hematogenă nu ţine numai de nonuropatogenitatea lor intrinsecă pe această cale, ci şi de proporţia mică, din doza totală injectată, ajunsă în rinichi.

Diverse alterări ale structurii şi funcţiei rinichiului cresc susceptibilitatea la infecţie pe cale hematogenă chiar la germeni la care rinichiul intact este rezistent (exemplu: E. Coli):

- obstrucţia la fluxul urinar;
- obstrucţia intrarenală prin cicatrici renale sau prin precipitarea intratubulară de medicamente (sulfonamide);
- factori vasculari: constricţia venei renale, constricţie arterială, hipoTA, HTA acută sau cronică;
- depleţia de K;
- abuz de analgetice;
- boala polichistică renală;
- administrarea de estrogeni;
- DZ indus experimental.

Modul prin care obstrucţia creşte susceptibilitatea rinichiului la infecţii este neclar; datele experimentale sugerează drept cauză principală alterări în microcirculaţia renală în timpul fazei obstructive.

3. Calea limfatică este ipotetică.

4. Căi patologice de neoformaţie - fistule urodigestive.

● **Colonizarea uretrei şi introitusului**

Rezervorul de germeni care ajung în tractul urinar este tractul digestiv, iar la femei, învecinarea anusului cu uretra potenţează colonizarea cu floră fecală. Riscul bacteriuriei secundar colonizării vestibulului vaginal şi uretrei distale depinde de interacţiunea dintre 2 factori:

- dacă speciile bacteriene conţin adezine pentru ataşarea de suprafaţa epiteliului;
- dacă celulele mucoasei au afinitatea crescută pentru aceste adezine.

Celulele mucoasei periuretrale şi vaginale, la femei cu ITU recurente, au capacitate mai mare de a adera la unele tulpini de E. Coli decât la femei sănătoase. Femeile care nu secretă antigene de grup sanguin în fluidele organismului (nonsecretoare) sunt în mod particular susceptibile la ITU recurente şi celulele uroepiteliului lor se leagă de un număr mai mare de tulpini de E. Coli decât la femeile secretoare. Colonizarea vaginală şi bacteriuria pot fi stimulate prin folosirea de anticoncepţionale locale (spermicide) care inhibă flora vaginală normală. Dacă aceste femei fac ITU recurente, este necesară schimbarea metodei de contracepţie.

Datorită anatomiei caracteristice (separarea meatului uretral de anus, lungimea uretrei masculine, activitatea bactericidă a lichidului prostatic) bărbaţii sunt în mod normal protejaţi împotriva ITU. Absenţa circumciziei, raporturile homosexuale şi cele heterosexuale (cu partenere infectate cu uropatogeni) se însoţesc de risc crescut de ITU.

● **Intrarea germenilor patogeni în VU**

Modul în care bacteriile ascensionează din uretră în vezica urinară este încă neclar. S-au propus mai multe ipoteze. Cea mai acceptată este aceea că bacteriile ascensionează în VU în timpul micţiunii datorită fluxului urinar turbulent, dar infectarea VU se produce în funcţie de natura germenilor şi interacţiunea cu celulele uroepiteliului.

Mecanismul cel mai clar demonstrat prin care bacteriile din uretră ajung în VU sunt manevrele instrumentale: cistoscopie, chirurgie urologică, cateter Foley.

Alt mecanism propus: manipularea chiar minimă a uretrei, cum ar fi în timpul actului sexual. Una din metodele de prevenire a ITU recurente la femei este administrarea unui antibiotic imediat după un raport sexual. Trebuie precizat că în timpul actului sexual ajung în vezică germeni normali locuitori ai vaginului şi vestibulului vaginal şi aceştia nu produc infecţia VU decât dacă se asociază alţi factori favorizanţi:

- factori urodinamici (frecvenţa şi orarul micţiunilor, volumul urinar rezidual rămas în VU);
- modificări hormonale;
- variaţii în toxicitatea şi proprietăţile antibacteriene ale urinei;

- obiceiuri personale de igienă:
- virulența florei bacteriene:
- menstruația, prin alterarea florei rezidente.

● **Multiplicarea bacteriilor în VU şi mecanismele de apărare ale VU**

Oricare ar fi modul de intrare al germenilor în VU, aceasta are capacitatea de a se "curăța "(steriliza) în 2-3 zile. Aceasta depinde de interacțiunea a trei factori:

(1) Eradicarea bacteriilor prin micțiune.

(2) Prezența de **substanțe bacteriostatice** în urină:

- acizi organici nedisociați care sunt activi în special în prezența unui pH scăzut;
- concentrații crescute de uree şi NH_4^+;
- lizozim;
- IgG şi IgA;
- osmolaritatea urinară crescută distruge circa 90% din tulpinile de E. Coli şi prelungeşte intervalul dintre multiplicarea germenilor, deşi osmolaritatea urinară crescută inhibă fagocitoza germenilor.

(3) Mecanismele intrinseci de apărare ale VU - **"factorul mucos"** cuprinde: fagocitoza de către neutrofile şi celulele mucoasei epiteliale, excreția locală de acizi organici bacteriostatici, IgG, IgA, peroxidaze, lizozim.

Apariția unei infecții a VU depinde de echilibrul dintre proliferarea bacteriană pe de o parte şi eficacitatea mecanismelor de apărare pe de cealaltă parte.

Curățarea VU de germeni prin mecanismele sus-menționate **NU** apare în următoarele situații:

- urină reziduală (creşte numărul de germeni rămaşi în VU şi scade raportul dintre suprafața mucoasei şi volumul de urină expus la ea, deci scade eficacitatea mecanismelor de apărare ale vezicii);
- corpi străini şi calculi intravezicali;
- presiune intravezicală crescută;
- inflamație preexistentă a mucoasei vezicale.

E. FRECVENȚA ŞI EPIDEMIOLOGIA ITU

1% din nou născuți au bacteriurie, raportul băieți/ fete = 2-4/1 datorită anomaliilor congenitale urogenitale mai frecvente la băieți. La prematuri, bacteriuria este de 4 ori mai frecventă decât la nou-născuții (NN) la termen şi 1/2 din ei au RVU (reflux vezico-ureteral).

După prima copilărie şi până la aproximativ 55 ani, când începe să apară hipertrofia de prostată, ITU apar mai frecvent la sexul feminin.

La fete de vârstă şcolară - ITU în procent de 1,2 %, din care 1/3 sunt simptomatice; la 80% pot apărea unul sau mai multe episoade de recurență a ITU; 20% au RVU. La acestea, chiar dacă urina se sterilizează ulterior, în momentul începerii vieții sexuale sau în timpul gravidității, bacteriuria reapare. Dintre gravidele cu bacteriurie, 63,8% aveau bacteriurie şi înaintea sarcinii.

La femei între 15-24 ani, 1-3% au bacteriurie; bacteriuria creşte cu 1-2% la fiecare decadă şi ajunge la 10-15% între 60-70 ani. Aproximativ 40-50% din femei au cel puțin un episod de ITU în viața lor.

Bacteriuria apare rar la bărbații < 50 ani în absența manevrelor instrumentale. La elevi apare la 0,04-0,14%. Homosexualitatea prezintă risc crescut de ITU.

La vârstnici, datorită afecțiunilor prostatice, frecvența ITU creşte foarte mult la sexul masculin. La 70 ani, bacteriuria este de 3,5% la bărbații asimptomatici şi de aproximativ 15% la spitalizați. Peste 70 de ani, bacteriuria creşte la ambele sexe putând ajunge la 25-50%, cu o mică diferență în favoarea femeilor.

Persoane cu risc crescut de ITU:

- gravide - ITU se diagnostichează la 4-10%; din ele 1/3-1/4 fac PNA; 25-33% au ITU postpartum pe o perioadă care se poate întinde până la 10-14 ani postpartum; 30% evoluează spre PNC;

- nou născuţii care au stat în ATI au risc crescut datorită contaminării cu tulpini de E.Coli cu fimbrii P;

- femeile active sexual (actul sexual creşte riscul ITU). Folosirea de dispozitive intrauterine (sterilet), prin modificarea florei vaginale, se însoţeşte de risc crescut de ITU simptomatice;

- persoanele cu orice fel de anomalii anatomice sau neurologice ale tractului urinar care duc la obstrucţie urinară incompletă sau micţiune incompletă; frecvent agenţii etiologici sunt tulpini nonuropatogenice bacteriene. Factorii de risc ai ITU sunt: distensia VU, RVU, micţiunea prin "prea plin", volum rezidual urinar mare, litiază de tract urinar, obstrucţie extrinsecă a VU, prezenţa de sonde uretrale;

- transplantaţii renal au risc de 35-79% de a dezvolta ITU dacă nu se administrează profilaxie antimicrobiană. Aceasta se datorează complicaţiilor mecanice postoperatorii, ITU prezente preoperator şi neeradicate, prezenţei de catetere urinare postoperator, traumatismelor fizice şi imunologice pe care rinichiul le suferă, terapiei imunosupresive. ITU care apar în primele 3 luni posttransplant se asociază frecvent cu invazia grefei, bacteriemie şi rată crescută de recădere când sunt tratate convenţional cu antibiotice. ITU care apar mai târziu sunt de obicei benigne şi se vindecă prin tratament convenţional cu antibiotice timp de 10-14 zile: rar se asociază cu bacteriemie şi au prognostic bun. Excepţie fac cazurile asociate cu calculi, uropatie obstructivă sau VU prost funcţională.

F. IMPACTUL CLINIC AL ITU

1. ITU, IRC şi HTA

● ITU necomplicate, în absenţa unor leziuni de tract urinar sau a altor boli renale, nu duc la deteriorarea funcţiei renale.

Majoritatea leziunilor renale cauzate de ITU se dezvoltă în copilărie, de obicei asociate unor anomalii anatomice sau funcţionale, în special RVU. Studii efectuate pe copii între 5 şi 15 ani au demonstrat că dacă cicatricile renale nu apar până la vârsta de 5 ani, atunci rinichii, în faţa unei bacteriurii continue şi a RVU, rămân indemni şi creşterea renală nu este afectată. La copiii cu episoade pielonefritice înainte de 5 ani apar nu numai cicatrici renale, dar şi scăderea RFG şi incapacitatea creşterii renale compensatorii. La aceşti copii profilaxia pe termen lung cu doze mici de antibiotice are rezultate încurajatoare.

● PNC este cauza cea mai frecventă de HTA secundară la copii (30% din HTA pediatrică!) şi este o cauză frecventă de HTA secundară la adulţi.

2. ITU şi sarcina

Dintre gravidele cu bacteriurie asimptomatică, 1/2 devin simptomatice şi 25-30% fac PNA. PNA se poate asocia cu sindrom de detresă acută respiratorie a adultului şi CID. A fost descrisă asocierea bacteriuriei de sarcină cu anemie, HTA, scăderea RFG şi scăderea capacităţii de concentrare urinară.

ITU ale gravidei se însoţesc de risc crescut de hipotrofie fetală şi de moarte neonatală, în special la gravidele cu HTA şi la cele la care nu s-a reuşit eradicarea infecţiei. Mecanismul prin care bacteriuria are efect asupra evoluţiei sarcinii este neclar, deşi s-a sugerat un efect advers al endotoxinelor bacteriene asupra circulaţiei placentare. În sarcină este necesar un screening de rutină al bacteriuriei. La gravidele cu bacteriurie s-a evidenţiat un risc crescut de HTA (de 3 ori mai frecventă) şi de preeclampsie (de 7 ori mai frecventă).

3. ITU şi durata de viaţă

Impactul ITU asupra duratei de viaţă este diferit în funcţie de germene, vârstă etc.

Sepsis-ul cu germeni Gram (-) cu punct de plecare în tractul urinar poate avea consecinţe letale.

Bacteriuria la vârstnici se asociază cu risc crescut de mortalitate; bacteriuria asimptomatică este mai curând un marker al unui organism tarat şi a unor posibile deficite imune.

4. Situaţii clinice în care este necesar un examen citobacteriologic al urinei

a. Simptome ce evocă infecţia urinară: polachiurie, disurie, tenesme, febră (arată de obicei afectare înaltă sau prostatică), dureri lombare, modificarea aspectului urinei.

b. Infecţia urinară este asimptomatică la 30% dintre bolnavi. Există anumiţi indivizi care, asimptomatici fiind, au **risc crescut de ITU** şi necesită examen de urină: copiii (la NN datorită malformaţiilor urinare; preşcolari şi şcolari datorită refluxului vezico-ureteral); femei de vârstă sexuală; gravide; bărbaţi vârstnici; persoane imobilizate; diabetici; persoane care au suferit investigaţii instrumentale (cistoscopie), cei operaţi pe căile urinare, purtătorii unei sonde urinare.

5. Condiţii de recoltare corectă a urinei

- recoltare din mijlocul jetului urinar, din urina de dimineaţă, la o persoană care nu a urinat de câteva ore, după toaleta riguroasă a organelor genitale externe. Se recoltează circa 50-100 ml de urină (după eliminarea primilor 10-20 ml de urină);
- puncţie suprapubiană - metodă sigură de obţinere a urinei vezicale, utilizată în caz de infecţii cu germeni neobişnuiţi, uretrite. Incidente minime: sub 1% hematurie ce dispare în 24 ore. Tehnică: la o persoană care nu a urinat de cel puţin 4 ore; după palparea globului vezical, dezinfecţie cu alcool iodat, apoi puncţia vezicii la 1,5-2 cm deasupra simfizei pubiene (cu un ac de puncţie lombară);
- prelevare la NN: aplicarea unui sac de plastic aderent la piele (după dezinfecţie) şi scoatere după micţiune; la fel la vârstnici cu incontinenţă urinară;
- recoltare la un purtător de sondă: după dezinfecţie locală se puncţionează sonda în porţiunea sa iniţială (NU din punga de drenaj unde bacteriile se multiplică!)

După recoltare, analiza urinei se face imediat sau după câteva ore dacă e ţinută la +4°C (urina este un bun mediu de cultură şi menţinerea la temperatura camerei câteva ore duce la multiplicarea germenilor).

6. Interpretarea rezultatelor în funcţie de prezenţa: bacteriuriei, leucocituriei, hematuriei, cilindruriei, cristaluriei.

a. Bacteriurie

Bacteriurie semnificativă = 100.000 bacterii/ml. La un singur examen de urină probabilitatea de IU este de 80%, la 2 examene succesive de 95%, la 3 uroculturi pozitive cu acelaşi germene - 100%.

Frecvenţa germenilor resposabili de infecţie urinară (IU):

	Prima IU sau IU trenante (%)	IU recidivante	Bolnavi operaţi sau sondaţi
E. Coli	84	75	20
P. mirabilis	7	7	20
Enterococi	5	5	-
Klebsiella	2	8	35
Stafiloc epidermidis	1	-	-
Serratia	-	-	8
Enterobacter	-	-	10
Pseudomonas aeruginosa	-	-	4
Alte bacterii	1	5	3

Condiţii de IU, dar cu bacteriurie între 1.000 - 10.000 germeni/ml:

- recoltarea urinii s-a făcut la < 4 ore de la ultima micţiune;
- prezenţa unei sonde urinare cu scurgere continuă a urinei, ceea ce împiedică multiplicarea germenilor în vezica urinară;
- diureză abundentă (lichidiană/medicamentoasă);
- administrarea prealabilă a unui antibiotic sau antiseptic, ceea ce poate reduce bacteriuria la zero în câteva ore;
- pH urinar foarte scăzut, ceea ce împiedică multiplicarea germenilor;
- germeni care cresc dificil (Pseudomonas).

b. Leucociturie

Afluxul de leucocite excretate în urină reprezintă răspunsul inflamator al mucoasei căilor urinare la o agresiune microbiană. 10-20% din IU pot evolua fără leucociturie. Există şi situaţii inverse: leucociturie patologică fără bacteriurie semnificativă: uretrite, TBC urogenitală, tumori ale căilor excretorii, calculi în migrare, în timpul tratamentelor cu analgezice/cloraminofen, la deshidrataţi.

7. Afecţiuni cu simptomatologie de IU în absenţa unei bacteriurii semnificative

a. Sindrom uretral - apare de obicei la femei tinere fără antecedente de IU; au polakiurie şi usturimi la micţiune ca într-un sindrom cistitic. Bacteriuria este sub 1.000/ml şi leucocituria sub 1.000/ml. Examenul clinic trebuie să excludă vaginite/herpes genital. În majoritatea cazurilor, sindromul uretral pare a fi produs de Chlamydia trachomatis (care se pune în evidenţă prin culturi şi imuofluorescenţă) sau Ureoplasma urealyticum.

b. Infecţii urinare decapitate

O singură priză de antibiotic poate steriliza urina temporar; recoltarea urinei trebuie să se facă înaintea terapiei antibiotice.

c. TBC urinară

Leucociturie sterilă, pH constant acid al urinei etc.

d. Obstrucţii pielice sau/şi ureterale

Pot uneori împiedica apariţia bacteriuriei; ne gândim la infecţii urinare înalte, severe dacă apar febră, dureri lombare; UIV arată rinichi mut; se impune tratament chirurgical.

d. Abcese renale

Pot complica o pielonefrită sau septicemie (în special cu stafilococ); nu se însoţesc de bacteriurie. **Clinic**: febră, dureri lombare; **diagnostic paraclinic**: mai puţin prin pielografie, mai mult prin examene radioizotopice, CT.

e. Bilharzioza urinară - parazitoză în ţările cu endemie de Schistosoma haematobium.

f. Cistite virale

Apar în cursul unei viroze, cu eliminare de virusuri prin urină; cistita hemoragică virală la copil are evoluţie benignă.

g. La femeile tinere: 2 sindroame frecvente:

- **cistalgia** = dureri pelvine, uneori violente; poate fi produsă de o IU sau se datorează unui factor hormonal şi/sau unei componente psihosomatice;
- **sindrom premenstrual**.

h. Alte afecţiuni cu simptomatologie de infecţie fără bacteriurie: litiază, tumori uterine, DZ.

G. DIAGNOSTIC POZITIV

1. Anamneză. Examen obiectiv

Un prim episod de ITU la o femeie nu impune investigaţii suplimentare; simptomatologia se remite spontan sau după terapie cu doză unică de antibiotic. O primă infecţie urinară la un bărbat survine în 3 situaţii, care impun internarea pentru investigaţii în vederea precizării factorului favorizant:

- la bărbaţi sub 20 ani	- de regulă o malformaţie;
- între 20-50 ani	- prostatită cronică, eventual litiază;
- peste 50 ani	- hipertrofie benignă sau malignă de prostată, stricturi uretrale sau ureterale, neoplasm de vezică urinară.

Semnele sau simptomele ce sugerează sepsis-ul: febră, frisoane - impun spitalizarea de urgenţă şi administrarea unei antibioterapii parenterale; investigaţiile preced instituirea terapiei (uroculturi!) şi vor fi continuate (UIV etc.) după ameliorarea tabloului clinic. Este necesară anamneza cu privire la istoricul ITU, boli renale, boli asociate: DZ, scleroză multiplă, alte boli neurologice, antecedente de litiază renală, manevre instrumentale pe tractul genitourinar în antecedente; examen neurologic pentru a exclude vezica neurologică.

La bolnavii cu antecedente de ITU se insistă asupra următoarelor: activitate sexuală, răspuns la tratament al ITU, relaţia temporală a recurenţelor cu momentul întreruperii tratamentului. Femeile cu sindrom acut uretral produs de C. trachomatis pot răspunde

doar temporar la terapie antichlamidială datorită lipsei de tratare a partenerului sexual (infecţie "ping-pong"); este necesară tratarea simultană a ambilor parteneri. Femeile care au recurenţe sub formă de recăderi - majoritatea apar la 4-7 zile de la oprirea unui tratament de 14 zile; reinfecţiile apar la intervale mai mari de la oprirea tratamentului.

Bărbaţii cu prostatită cronică prezintă frecvente recăderi ale ITU; în anamneză se va insista asupra modificărilor fluxului urinar, disuriei, nicturiei.

2. Examenul de urină

a. Bacteriuria (B)

Există 4 teste de evidenţiere a B:

● Testul de reducere a nitratului Griess - se bazează pe reacţia de reducere de către bacterii a nitratului din urină în nitrit apoi, cu ajutorul unor dipstick-uri, se măsoară nitriţii. Are acurateţe pentru depistarea enterobacteriaceelor, dar nu şi a germenilor Gram (+). Rezultate fals negative pot apărea în deficienţa de nitraţi în dietă sau în caz de poliurie. Este un test de screening.

● În asociaţie cu testul Griess poate fi folosit testul pentru esterază leucocitară: este pozitiv în prezenţa a $>10^5$ enterobacteriacee/ml şi a piuriei. Testul negativ are o valoare predictivă de 97%. Reacţii fals negative pot apărea în: prezenţa de gentamicină sau cefalexină în urină, proteinurie.

● Reducerea clorurii de trifenil tetrazolium în trifenilformazan (care are culoare roşie) de către bacterii. Reacţii fals pozitive: ingestia de cantităţi crescute de vitamina C, pH urinar <6,5. Reacţii fals negative: în infecţiile cu stafilococ, unii enterococi, piocianic.

● Alte teste:

- glucozo-oxidaza (bacteriile consumă cantităţile mici de glucoză prezentă în urina nediabeticilor);
- test pentru catalaza urinară (pe care o posedă majoritatea uropatogenilor, dar şi celulele inflamatorii de orice cauză).

● Metode semiautomate:

- ecranul Bac-T: specimenul de urină este trecut printr-o hârtie filtru care se colorează specific; decelează $>10^4$ bacterii/ml, având o sensibilitate de 88%;
- bioluminescenţa măsoară ATP bacterian ca index al numărului de bacterii prin folosirea reacţiei luciferin-luciferază. Sensibilitate de 97% în detectarea a $> 10^4$ bacterii/ml;
- numărarea bacteriilor prin impedanţă electrică; multe reacţii sunt fals pozitive.

b. Teste ce identifică localizarea infecţiei

Deşi clinic pot fi dificil de diferenţiat, ITU inferioare şi superioare trebuie diferenţiate întrucât modul de abordare (plan de investigaţii, tratament) este diferit.

Cistita este o infecţie a mucoasei superficiale a VU şi la acest nivel se obţin uşor concentraţii mari de antibiotic, în timp ce infecţia rinichiului şi infecţia prostatei sunt infecţii parenchimatoase profunde, în ţesuturi în care mecanismele de apărare ale gazdei sunt mai puţin eficiente şi la care accesul antibioticului este mai greu de obţinut; acestea din urmă necesită tratament antibiotic prelungit şi în doze mai mari.

30-50% din pacienţii care se prezintă numai cu simptome urinare joase au şi afectare renală "mută", ceea ce impune precizarea exactă a sediului infecţiei. Singura metodă directă este **cateterizarea ureterală bilaterală** care, deşi este o metodă prea invazivă pentru folosirea curentă, reprezintă metoda standard cu care se compară celelalte metode.

Metoda Fairley constă în introducerea unui cateter Foley în VU, spălarea VU cu o soluţie de antibiotice (de obicei neomicină sau neomicină + polimixină), apoi din nou spălare, apoi recoltare de probe de urină; pacienţii care au ITU joasă au urini sterile după spălarea VU cu antibiotice; în infecţia renală urinile sunt contaminate cu bacterii după spălarea VU. Dezavantajul acestei metode constă în incapacitatea de a diferenţia infecţia renală unilaterală de cea bilaterală. Avantajul constă în faptul că este uşor de efectuat, este ieftină, nu necesită folosirea cistoscopului şi de aceea în ultimii ani a înlocuit cateterizarea ureterală bilaterală ca metodă de comparare.

În prezent, există 3 metode neinvazive de stabilire a sediului ITU:

- Testarea funcţiei medularei prin măsurarea capacităţii de concentrare urinară maximă;
- Măsurarea enzimelor urinare ca index al leziunii şi inflamaţiei tisulare;
- Măsurarea răspunsului imun la infecţie.

Infecţia rinichiului se însoţeşte de alterarea capacităţii de concentrare maximă şi răspuns imunologic rapid şi intens. în timp ce infecţia VU are aceste teste normale.

(1) Capacitatea de concentrare urinară maximă

Inflamaţiile renale tubulointerstiţiale acute sau cronice se însoţesc de alterarea capacităţii de concentrare urinară maximă. În pielonefrită (PN), aceasta se datorează producţiei de PG în cadrul procesului inflamator; administrarea de inhibitoare ale sintezei de PG poate inhiba acest efect. Eradicarea infecţiei în PNA se însoţeşte de normalizarea acestui defect.

(2) Măsurarea enzimelor urinare

- LDH este crescut la pacienţii cu PN; proteinuria mare poate da reacţii fals pozitive;
- beta glicuronidaza urinară este mai crescută la cei cu PN decât la cei cu ITU joase.

La copiii cu PNA, proteina C reactivă este crescută, iar la cei cu ITU joase este normală. Acest test nu este valabil şi la adulţi. Marele dezavantaj este faptul că proteina C reactivă poate fi crescută în diferite procese inflamatorii, de aceea pot apărea reacţii fals pozitive.

(3) Răspunsul imunologic la infecţie

Infecţia renală se însoţeşte de sinteză de Ac specifici împotriva Ag bacteriene. Prezenţa în urină de bacterii învelite de Ac (evidenţiabile prin tehnică de IF) apare în afectările renale; în ITU joase, bacteriile nu sunt învelite de Ac;

- pot apărea reacţii fals pozitive când urina este contaminată cu floră de origine vaginală sau rectală, în proteinuriile de rang nefrotic sau când există infecţia uroepiteliului extrarenal (cistite hemoragice, prostatite);
- reacţii fals negative pot apărea când testul se face la peste 10-15 zile de la debutul infecţiei.

3. Diagnostic radiologic şi urologic

Investigaţiile Rx şi urologice au drept obiectiv detectarea anomaliilor care ar putea fi tratate chirurgical sau medical:

- UIV sau ecografia pot identifica rapid obstrucţia la pacienţi cu PNA, ceea ce impune tratament chirurgical de urgenţă;
- copiii aflaţi la primul sau al doilea episod de ITU, în special cei < 5 ani, necesită UIV şi cistouretrografie postmicţională pentru detectarea obstrucţiei, RVU şi a cicatricilor renale.

Pentru identificarea cicatricilor renale se poate face UIV cu acid dimercaptosuccinic (dar aceasta nu identifică malformaţiile sistemului pielocaliceal şi ale ureterelor). Obiectivul este de a identifica atât copiii care ar putea beneficia de corecţie chirurgicală, cât şi pe cei cu grade mai mici de cicatrici renale şi RVU care ar necesita profilaxie îndelungată cu antibiotice. Deoarece infecţia activă poate produce ea însăşi RVU, acest examen trebuie efectuat după 4-8 săptămâni de la eradicarea infecţiei. Această tehnică nu este de rutină, este scumpă, invazivă, are risc de iradiere a copiilor şi dă numeroase reacţii fals negative.

- majoritatea bărbaţilor cu ITU au malformaţii anatomice de tract urinar (de obicei adenom de prostată). Investigaţiile trebuie începute cu examen de prostată, apoi UIV sau ecografie cu vizualizare postmicţională.
- în general, la femei nu este necesară o investigaţie Rx sau urologică, chiar la cele cu infecţii recurente. Există doar puţine excepţii:
  - lipsa de răspuns la tratament sau recăderi imediat după oprirea terapiei;
  - hematurie continuă;
  - simptome de inflamaţie continuă, cum ar fi transpiraţiile nocturne, frisonetele;
  - semne clinice de obstrucţie: exemplu - dureri lombare.

H. PIELONEFRITA ACUTĂ (PNA)

1. Definiţie

Pielonefrita acută reprezintă infecţia căilor intrarenale şi a parenchimului renal.

2. Anatomopatologia descrie caracteristic aspectul zonal al leziunilor (alternanţă de arii relativ normale cu arii lezate), cu afectare uni- sau bilaterală renală, modificări de tip inflamaţie interstiţială la care se asociază alterări glomerulare, tubulare, papilare şi vasculare.

a. Macroscopic

- rinichi măriţi de volum;
- abcese la suprafaţa capsulei şi pe secţiune;
- ţesutul dintre ariile infectate este normal;
- în caz de obstrucţie se observă şi: calice dilatate, papile retezate +/- necroză papilară, mucoasa pelvisului congestionată şi îngroşată.

b. Microscopia optică

(1) leziuni ale tubilor şi interstiţiului:

- interstiţiul edematiat şi infiltrat cu celule inflamatorii, în special neutrofile;
- în interiorul abceselor, tubii sunt necrozaţi şi mulţi dintre ei conţin PMN;
- leziunile sunt focale (caracteristic!), între abcese existând ţesut complet sănătos.

(2) glomerulii sunt normali.

În obstrucţia ureterală totală reacţia inflamatorie afectează întregul rinichi; în nefropatia acută de reflux se evidenţiază zone inflamatorii largi care corespund zonelor de reflux intrarenal.

Vindecarea PNA este exprimată morfologic prin înlocuirea exsudatului cu neutrofile prin mononucleare, macrofage, celule plasmatice şi, mai târziu, prin limfocite. Se formează ţesut de granulaţie, depozite de colagen; abcesele sunt înlocuite prin cicatrici ce pot fi vizualizate la suprafaţa corticalei ca nişte depresiuni fibroase. Cicatricile sunt constituite prin atrofie tubulară, fibroză interstiţială şi infiltraţie cu limfocite; la copiii cu nefropatie de reflux sunt caracteristice deprimările suprafeţei corticalei asociate cu calice retezate şi deformate.

3. Mecanismul intrarenal al pielonefritei: la nivelul bazinetului şi ureterului endotoxinele determină aflux leucocitar şi vasospasm prin mecanism prostaglandinic, cu ischemie consecutivă şi afectarea respiraţiei celulelor tubulare şi glomerulare (producţie H_2O_2 cu rol destructiv). Tubii renali sunt distruşi parcelar, căpătând aspect de scleroză (scarring, „renal scar"), ulterior de fibrozare multifocală sub formă de cicatrici renale.

4. Simptomatologia PNA se caracterizează prin:

- debut brutal (de la câteva ore la câteva zile);
- caracteristică este prezenţa trepiedului: febră (39-40°C) cu frison; durere lombara: unilaterală sau bilaterală în obstacolul subvezical; piurie;
- stare generală modificată (mai ales în obstrucţie ureterală bilaterală);
- manifestări digestive asociate (greţuri, vărsături, astenie, paloare, ileus paralitic);
- oligurie;
- manifestări cardiovasculare (tensiunea arterială scăzută sau normală, puls moderat tahicardic);
- dureri hipogastrice asociate.

Forme clinice de PNA:

- febrilă (fără simptomatologie urinară);
- septicemică (fără tulburări subiective urinare, cu şoc toxico-septic, bacteriurie);
- uremică larvată (cu tablou cerebral toxic);
- digestivă (cu predominanţa fenomenelor digestive);
- hematurică (intermitentă, în general asociată cu cistită hemoragică);
- necrotică papilară (însoţită de colică renală, hematurie, stare toxico-septică);
- gravidică;
- la copil;
- la bătrân;
- PNA emfizematoasă.

• **PNA la copii:**

- predomină sindromul digestiv (vărsături, ileus, meteorism, dureri abdominale);
- alterarea stării generale cu febră > 40°C;

- semne urinare absente sau neconcludente.

● **PNA la bătrâni:**

- stare subfebrilă;
- semne urinare şterse (predomină cele datorate obstacolului subvezical);
- predomină semnele/simptomele respiratorii (polipnee);
- astenie;
- convulsii;
- manifestări cardiovasculare (creşterea/scăderea tensiunii arteriale)

● **PNA la gravide**

Particularităţile graviditătii în interrelaţie cu PNA sunt caracterizate prin:

● staza mecanică cu compresia unor segmente ale tractului urinar determinată de uterul gravid (apare predominant în trimestrul III de sarcină şi, mai frecvent, pe partea dreaptă datorită relaxării fiziologice a ureterului drept);

● factorii hormonali (marea cantitate de estrogeni inhibă dinamica peristalticii uretero-vezicale);

● reactivitatea modificată la infecţii;

● modificare compoziţiei urinei (scade puterea de apărare locală intravezicală).

Manifestările clinice sunt brutale:

- stare generală alterată;
- febră persistentă (cedează greu la antibiotice, cu apariţia complicaţiilor după câteva zile);
- sindrom digestiv marcat;
- contracţii uterine (cu risc de a pierde sarcina). Riscurile sunt atât materne (şoc toxico-septic, distrugerea funcţională renală, HTA), cât şi fetale (moartea in utero, infecţia fetală, prematuritatea, hipotrofia fetală).

Se pot descrie trei **forme evolutive** de PNA:

● **Simplă** (comună sau uşoară), care reprezintă primul episod la o femeie (poate avea şi remisiune spontană).

● **Medie** (cu alterări progresive morfofuncţionale renale).

● **Severă** (cu semne de insuficienţă renală, stare generală alterată, necesitând tratament de protezare şi chiar dializă). Şocul toxico-septic reprezintă principala complicaţie a acestei forme de PNA.

5. Investigaţii paraclinice

a. Bioumoral: leucocitoză cu neutrofilie, anemie moderată, VSH moderat crescută, proteina C reactivă prezentă, alterarea precoce a valorilor ureei şi creatininei în formele severe.

b. Examenul de urină: piurie, bacteriurie, cilindrurie leucocitară, proteinurie (<1g/24 ore). În obstrucţia completă ureterală urina poate fi limpede, de aspect normal.

c. Urocultura este pozitivă semnificativ; antibiograma orientează tratamentul antibiotic eficient.

d. Hemocultura se recoltează în plin frison.

e. Probele funcţionale renale obiectivează modificări semnificative ale funcţiei renale.

f. Imagistica în PNA:

- radiografia renală simplă (RRS) poate pune în evidenţă mărirea de volum a umbrelor renale, eventuale opacităţi (litiaza renală sau ureterală);
- UIV poate decela modificări ale sistemului pielo-caliceal: hipotonia căilor intra- şi extrarenale, leziuni caliceale („în măciucă" sau aspect zdrenţuit al cupelor caliceale), asocierea frecventă a litiazei. UIV este investigaţia obligatorie în PNA; de regulă se efectuează după remisiunea fenomenelor toxico-septice;
- ecografia se efectuează de rutină putând aprecia parenchimul renal, starea de dilataţie a căilor urinare superioare, prezenţa litiazei radiotransparente (mai greu obiectivată de UIV);
- scintigrafia renală cu ^{67}Ga poate obiectiva zonele de alterare infecţioasă a parenchimului renal;
- tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică sunt uneori utilizate în stabilirea diagnosticului etiologic şi mai ales în evaluarea repercusiunilor morfologice asupra parenchimului renal.

6. Diagnosticul diferențial al PNA se face cu:
- pielocistita acută: lipsesc cilindrii şi proteinuria;
- tuberculoza: "piurie sterilă", pH constant acid al urinei, modificări UIV sugestive;
- litiaza renală: se complică frecvent cu PNA, impunând intervenţie chirurgicală de urgenţă;
- pielonefrita cronică acutizată: densitatea urinară joasă cu probă de concentraţie patologică, modificări UIV şi ecografice sugestive;
- alte boli febrile.

7. **Evoluţia PNA** este favorabilă sub tratament medical. Se poate vindeca şi spontan dar, netratată, de cele mai multe ori evoluează spre cronicizare sau recidivă. Persistenţa prezenţei germenilor în medulară reprezintă un factor de gravitate deosebită. Formele grave pot deteriora funcţia renală: episoade recurente de PNA pot aduce bolnavul în IRC fără ca boala să aibă timp să se cronicizeze (cazuri rare).

8. Complicaţiile PNA
- flegmonul perinefretic (cu punct de plecare fie de la nivelul unui abces subcapsular fuzat perirenal, fie prin releu limfatic perirenal);
- pionefroza (distrugerea completă a parenchimului renal şi a căilor intrarenale);
- insuficienţa renală acută - de regulă datorită stării toxico-septice, mai rar secundară leziunilor renale;
- hipertensiunea arterială (prin fenomen Goldblatt intrarenal);
- necroza papilară;
- insuficienţa renală cronică;
- şocul toxico-septic (urosepsisul);
- **PNA emfizematoasă** - formă de PNA frecvent produsă de germeni agresivi (Proteus); apare în obstrucţia urinară sau la diabetici. Anatomopatologic, parenchimul renal prezintă zone de distrucţie necrotică şi microabcese. Impune tratament antibiotic agresiv şi drenaj chirurgical (mortalitate mare în absenţa tratamentului). Diagnosticul este sugerat de prezenţa unei colecţii de gaz în loja renală pe radiografia renală în contextul clinic al unui bolnav cu stare gravă; CT oferă diagnosticul de certitudine.

9. Tratamentul PNA

Depinde de forma clinică şi cea evolutivă. Diagnosticul etiologic de urgenţă se realizează concomitent cu instituirea tratamentului.

a. Forma simplă necesită:

(1) Măsuri generale de tratament:
- repaus la pat 7-10 zile;
- regim alimentar normosodat, normocaloric: glucide şi lipide fără restricţie, proteinele diminuate în caz de oligurie şi retenţie azotată; aport fiziologic de lichide;
- căldură în regiunea lombară;
- reglarea tranzitului intestinal.

(2) Principiile terapiei medicamentoase

● chimio- şi antibioterapia efectuată în funcţie de datele oferite de urocultură cu antibiogramă, constituie tratamentul de bază. (vezi subcapitolul "Principii de tratament ITU" şi breviarul de terapie).

În mod obişnuit, se face tratament de atac de 7-10 zile, urmat apoi de tratament de întreţinere de până la 30 de zile. În funcţie de factorii favorizanţi ai PNA, se poate continua cu 1/3 din doza terapeutică de antibiotic, administrată seara, încă 2 luni.

Nu se foloseşte asocierea de două antibiotice sau chimioterapice. În primele 7-10 zile se poate administra o chinolonă sau o cefalosporină urmată de o sulfamidă sau un antiseptic urinar pentru următoarea perioadă până la 1 lună. Se pot adăuga antitermice, sedative şi analgezice. Se repetă urocultura la sfârşitul tratamentului şi apoi lunar până la 6 luni.

Este obligatoriu tratamentul asociat al afecţiunilor inflamatorii genitale şi/sau al afecţiunilor digestive.

(3) **Tratamentul biologic** - autovaccin sau urovaxom (capsule de 6 mg ce conţin extract liofilizat de E. Coli), 1 cp la 10 zile; este un tratament adjuvant, administrabil după remisiunea fenomenelor toxice. Eficacitate - nulă.

(4) **Tratamentul chirurgical** (dezobstrucţia căii urinare sau eradicarea cauzelor obstructive extraurinare cel mai frecvent genitale).

b. Forma medie impune:

- internarea obligatorie în spital.
- tratamentul cu antibiotice, în special injectabile, foloseşte şi alte grupe sau asocieri de antibiotice. (vezi breviar de terapie).

c. Forma severă prezintă, pe lângă principiile generale de la forma precedentă, următoarele particularităţi:

- administrarea în perfuzii, la 6-8 ore, a antibioticelor (de regulă combinaţie de două sau chiar trei antibiotice).
- tratamentul este ghidat după valorile ureei şi ale creatininei, a clearance-ului creatininei. Una din combinaţiile folosite până la sosirea antibiogramei este gentamicină (180 mg/zi) cu carbenicilină (8-10 g/zi) şi metronidazol (2g/zi);
- când se adaugă şocul toxico-septic (urosepsisul) se recomandă:

– monitorizarea urinei (uneori cateter suprapubian), a constantele bioumorale, a eventualelor colecţii purulente;
– cateter pentru măsurarea presiunii venoase centrale (vena cavă superioară);
– cateter Swan Ganz (pentru presiunea din artera pulmonară);
– antibioterapie forte (i.v., asociere de 2-3 antibiotice cu spectru complementar);
– hidratare parenterală;
– corticoizi în cantitate mare (1-2 g/zi);
– agenţi vasoactivi (dopamina, izoproterenol, norepinefrina);
– se asigură suportul organelor ţintă:
- plămân - protezare respiratorie;
- inimă - susţinere medicamentoasă cardio-vasculară;
- rinichi - dializă;
– se combate CID;
– tratamentul chirurgical de drenaj sau de dezobstrucţie.

d. Tratamentul PNA la gravide

Pe lângă măsurile igienico-dietetice descrise la formele anterioare, se folosesc antibiotice permise în sarcină: ampicilină, oxacilină, penicilină G, eritromicină.

Sunt de evitat: chinolonele, negramul, pipramul, sulfamidele, aminoglicozidele. Contraindicate sunt tetraciclinele, cloramfenicolul, biseptolul (efect teratogen).

Evoluţia: în general favorabilă; uneori poate persista evoluţia subclinică către recidivă sau cronicizare, datorită germenilor care rămân în medulară.

I. PIELONEFRITA CRONICĂ. NEFROPATIA DE REFLUX

1. Terminologie. Frecvenţă

Ceea ce distinge PNC de alte nefropatii interstiţiale este asocierea cicatricilor corticale cu deformarea calicelui subiacent. Cel mai greu este de diferenţiat o PNC de leziunile secundare RVU sau obstrucţiei (OTU), mai ales că frecvent, acestea se pot asocia în patogenia PNC.

a. RVU se caracterizează prin 2 tipuri de modificări:
- cicatrici focale (corespunzătoare cicatricii de la nivelul papilei cu reflux intrarenal);
- leziuni difuze ale tuturor papilelor - se asociază de obicei cu reflux prin hiperpresiune.

b. Obstrucţia urinară (OTU)

Coexistenţa infecţiei poate fi bănuită de prezenţa unor cicatrici discrete în parenchim.

c. Nefropatia analgetică, cu sau fără infecţie, se distinge uşor prin prezenţa necrozei papilare.

d. Necroza papilară acută noninfecţioasă
- siclemie;
- deshidratare la copil;

- la copiii mici cu gastroenterită acută severă.

e. Hipoplazia segmentală (rinichiul Ask-Upmark) este cauzată de RVU.

Combinaţia leziunilor menţionate face ca PNC să fie divizată în 3 subtipuri:
- PNC cu reflux (nefropatia de reflux);
- PNC cu obstrucţie (PNC obstructivă);
- PNC idiopatică.

Datele EDTA arată că 22% dintre pacienţii hemodializaţi au PNC ca substrat al IRC.

2. Macroscopie

a. PNC de reflux
- rinichii sunt mai mici decât normal, asimetrici;
- la suprafaţă prezintă cicatrici corticopapilare;
- deformare pelvicaliceală;
- zonele dintre cicatrici sunt fin granulare datorită modificărilor hipertrofice;
- cel mai frecvent cicatricile apar la poli (superior şi inferior), acolo unde apare mai frecvent RVU;
- medulara este distorsionată, iar papilele sunt aplatizate;
- în cazurile asociate cu obstrucţie, pelvisul şi calicele sunt dilatate, dar pot reveni la normal după ridicarea obstrucţiei. Mucoasa pelvisului şi a calicelor poate fi granulară şi îngroşată, în special în cazurile cu reflux cronic. Îngroşarea peretelui ureteral cu sau fără dilataţie este un semn important de RVU.

b. Aşa numita **nefropatie de reflux generalizată sau difuză**, descrisă de radiologi, apare la pacienţii care au concomitent RVU sever şi obstrucţie (exemplu: copiii cu valve uretrale posterioare). Cicatrizarea este generalizată, astfel încât suprafaţa corticală are aspect relativ neted sau fin granular; pelvisul şi calicele sunt difuz dilatate şi parenchimul apare atrofiat; prezenţa unui perete pelvic şi ureteral îngroşat sugerează RVU anterior.

3. Microscopie

Cicatricile vechi sunt formate din tubi atrofiaţi sau dilataţi, separaţi prin ţesut fibros, cu vase sanguine lărgite. **Cicatricile recente** au grade variabile de inflamaţie interstiţială cu mononucleare, atrofie şi necroză tubulară, creşterea ţesutului fibros interstiţial şi fibroză periglomerulară; mulţi tubi sunt dilataţi, cu epiteliul aplatizat şi sunt plini cu cilindri coloizi (tiroidizare); infiltratul inflamator este variabil: predomină limfocitele şi monocitele şi, ocazional, sunt prezente celule plasmatice; în prezenţa inflamaţiei active apare un număr variabil de neutrofile: există numeroşi cilindri leucocitari, mai ales când infecţia este activă, dar ei pot fi prezenţi şi în absenţa bacteriuriei, probabil datorită ischemiei.

În cadrul cicatricilor, **modificările vasculare** pot fi uşoare sau severe. Arterele şi arteriolele prezintă îngroşarea intimei şi mediei; hipertrofia intimei este de tip concentric. Modificările vasculare din cicatrici sunt prezente chiar şi la pacienţii care nu sunt hipertensivi, dar devin mult mai severe în prezenţa HTA. În afara cicatricilor, leziuni hialine arteriolare apar numai la bolnavii cu HTA secundară.

Pelvisul şi calicele sunt întotdeauna afectate; ţesutul conjunctiv subendotelial este infiltrat cu celule inflamatorii care pot forma mase mari de foliculi limfoizi; ocazional sunt prezente neutrofile, eozinofile şi celule gigante. Epiteliul mucoasei este îngroşat şi infiltrat cu celule inflamatorii; cantitatea de colagen din ţesutul conjunctiv subiacent este crescută.

În cazurile de PNC asociate cu RVU sau obstrucţie apar depozite interstiţiale de proteină Tamm-Horsfall; aceasta poate fi evidenţiată la IF, dar prezenţa sa în cilindri sau în ţesutul interstiţial poate fi bănuită prin reacţia cu PAS. Depozitele de proteină T-H rezultă din distrugerea tisulară cu deversarea conţinutului urinar în interstiţiu.

Glomerulii sunt normali sau prezintă uşoară fibroză periglomerulară. În cazuri rare, mai pot apărea:
- modificări ischemice, îngroşarea ghemului capilar şi depozite de colagen în spaţiul Bowmann;
- proliferare difuză sau focală cu sau fără necroză, de obicei secundară HTA;

- scleroză segmentală şi focală +/- sindrom nefrotic (asocierea lor cu nefropatia de reflux grăbeşte evoluţia către IRC chiar în absenţa HTA, a infecţiei active sau a RVU persistent).

4. PNC şi nefropatia de reflux

Simptomele şi semnele clinice se pot împărţi în 2 categorii: cele care ţin de infecţie şi cele care ţin de gradul şi localizarea leziunilor. Primele sunt minore, discrete; pot apărea intermitent episoade de PNA. Frecvent apar bacteriurie şi simptome de afectare a tractului urinar inferior (polachiurie, disurie), vagi dureri lombare sau în flanc, subfebră intermitentă.

Mai evidente sunt semnele rezultate din **afectarea tubulointerstiţială de lungă durată**: HTA, scăderea capacităţii de a conserva Na, scăderea capacităţii de concentrare urinară, tendinţă la hiperkalemie şi acidoză. Deşi acestea pot apărea în orice formă de afectare renală, în PNC au amploare mai mare (mult mai mare decât gradul IRC atunci când aceasta există). Astfel, în alte boli renale, la creatinină sanguină de circa 2 mg/dl aceste modificări sunt minime, dar în PNC sau în nefropatia de reflux cu creatinină de acest nivel nicturia, poliuria, hiperkalemia, acidoza sunt obişnuite. Trebuie reţinut riscul crescut de deshidratare al acestor bolnavi datorită incapacităţii lor de a excreta o urină concentrată.

5. Diagnosticul PNC este fie anatomopatologic, fie radiologic (UIV): cicatrici corticale cu retracţia papilei subiacente şi amputarea şi dilatarea calicelor. Cicatricile sunt mai frecvente în lobii inferior şi superior. La cei cu RVU important apar subţierea corticalei şi dilatarea caliceală generalizată. **Scintigrama renală corticală** cu acid dimercaptosuccinic marcat cu Tc^{99m} este metoda cea mai sensibilă atât pentru decelarea modificărilor de PNA, cât şi a cicatricilor de PNC.

Clinic:

- sindrom poliuropolidipsic - atrage atenţia asupra afectării tubulare;
- descoperirea unei HTA;
- la copii: lipsa apetitului, vărsături, diaree.

Criterii paraclinice de diagnosticare a unei PNC la un pacient cu bacteriurie asimptomatică

Histologic: leziuni interstiţiale focale (benzi de ţesut lezat alternând cu ţesut sănătos); în zonele lezate: infiltrat inflamator cu mononucleare şi scleroză mutilantă. Aceleaşi modificări apar în stadiile finale ale tuturor nefritelor interstiţiale, leziuni vasculare sau congenitale, fără prezenţa infecţiei.

Asupra PNC atrag atenţia: antecedentele de PNA/episoadele de acutizare ale PNC/ bacteriuria persistentă.

Paraclinic - sunt 4 tipuri de teste ce evocă PNC şi o diferenţiază de infecţiile obişnuite ale tractului urinar:

- Germenii responsabili nu se modifică în timp; în cistitele recidivante apar alţi germeni la fiecare episod.
- Sursa renală a bacteriuriei este demonstrată prin:
  - prezenţa cilindrilor leucocitari, a celulelor rotunde (renale), a leucocituriei (peste 5 leucocite/câmp), a proteinuriei;
  - cateterizarea ureterală bilaterală;
  - lavajul vezical: cu uroculturi ulterioare semnificativ pozitive;
  - evaluarea bacteriuriei după o supraîncărcare hidrică (200 ml apă per os şi 1000 ml/h i.v. timp de 3 ore) - bacteriuria scade în cistite şi creşte în PNC;
  - demonstrarea unei hemoculturi pozitive în cursul unui episod de acutizare.
- Bacteriile determină un răspuns imun (care nu apare în infecţiile joase) demonstrat prin:
  - prezenţa de bacterii urinare învelite de Ac;
  - IgG urinare crescute;
  - Ac serici dirijaţi împotriva bacteriilor urinare.
- UIV (imagini unilaterale sau cu predominanţă unilaterală): rinichi de talie scăzută, cu contur boselat, corticală micşorată, calice moderat dilatate, cu convexitatea în exterior (imagine de floare"ofilită").

Alterarea funcţională renală - este semn tardiv. Precoce: scăderea capacităţii de concentrare; hiponatremie (prin pierdere urinară) şi acidoză hipercloremică; ulterior, tardiv, creşterea ureei şi creatininei sanguine.

În peste 90% din cazuri sunt descoperite cauze favorizante de PNC:
- uropatii;
- litiază bazinetală sau caliceală sau coraliformă;
- obstrucţiile ureterale de orice natură;
- malformaţii renale;
- reflux vezicoureteral;
- nefropatii interstiţiale neinfecţioase (exemplu - fenacetinică);
- cauze generale: DZ.

6. Modificările de laborator sunt nespecifice; piuria, de obicei prezentă, poate lipsi, mai ales dacă nu există infecţie activă. Cilindrii leucocitari pot fi prezenţi. Proteinuria în PNC sau nefropatia de reflux este de obicei sub 1g/24 ore. La unii bolnavi poate apărea proteinurie de rang nefrotic; la aceştia puncţia renală arată suprapunerea unei glomeruloscleroze segmentare şi focale pe leziunile tubulointerstiţiale; aceşti bolnavi au prognostic prost şi evoluţie rapidă spre IRC.

7. Evoluţia naturală a RVU şi nefropatia de reflux

Depinde de severitatea RVU, concomitenţa cu alte anomalii congenitale sau obstrucţie, vârsta la care se pune diagnosticul, tratamentele antibacteriene sau chirurgicale, apariţia complicaţiilor (HTA, glomeruloscleroză).

a. Formarea de cicatrici
- cicatricile sunt rezultatul combinaţiei infecţiei + RVU + reflux intrarenal;
- severitatea RVU este factorul determinant.

b. Apariţia insuficienţei renale

Evoluţia către IRC a pacienţilor cu nefropatia de reflux este produsă de prezenţa altor complicaţii: obstrucţia sau alte anomalii congenitale; copiii cu ITU cu sau fără RVU pot avea variate malformaţii renale sau de tract urinar care contribuie la deteriorarea rinichiului: rinichi dublu; chisturi; hidronefroză datorită obstrucţiei ureteropelvice, calculi renali, obstrucţie vezicoureterală sau uretrală; diverticuli vezicali.

c. HTA apare frecvent în nefropatia de reflux

Patogenia este neclară; posibil este implicată hiperreninemia (cicatrici - leziuni arteriale - activarea sistemului RA).

d. Proteinuria şi glomeruloscleroza

La bolnavii cu nefropatie de reflux apariţia proteinuriei şi a glomerulosclerozei duce la dezvoltarea IRC. Mecanisme incriminate:
- mecanism imun prin CIC - a fost sugerat de prezenţa de IgM şi C3 în mezangiu şi în zonele de scleroză - dar nu s-au evidenţiat Ag bacteriene în glomeruli;
- lezarea autoimună a glomerulului cu Ac îndreptaţi împotriva unor Ag autologe (marginea în perie sau proteina Tamm-Horsfall) - dar aceste Ag nu au fost evidenţiate în rinichi;
- disfuncţia mezangială ca rezultat al modificărilor hemodinamice (consecinţă a RVU);
- modificările vasculare: hiperplazia intimală şi hipertrofia mediei ar putea juca rol în dezvoltarea sclerozei focale;
- cea mai posibilă explicaţie: glomeruloscleroza este rezultatul modificărilor adaptative care apar în rinichi datorită reducerii masei renale.

Oricare ar fi mecanismul, **proteinuria şi glomeruloscleroza** reprezintă factorii esenţiali care determină şi grăbesc evoluţia spre IRC.

8. Forme speciale de pielonefrită

a. Pielonefrita xantogranulomatoasă

(1) Definiţie

Formă de PNC bacteriană caracterizată prin distrucţia parenchimului renal cu dezvoltare de granuloame, abcese şi colecţii de macrofage încărcate cu lipide.

(2) Epidemiologie

Este foarte rară (6 cazuri la 1000 de PNC). Apare la orice vârstă, fiind mai frecventă în decadele 5-7. Boala este de obicei unilaterală, foarte rar bilaterală. Femeile sunt afectate de 2 ori mai frecvent decât bărbaţii.

(3) Clinic

Pacienţii se prezintă la medic cu durere lombară, ITU recurente, febră de cauză neprecizată, astenie fizică, anorexie, scădere ponderală, constipaţie. La 73% din pacienţi în antecedente există litiază renală, uropatie obstructivă, DZ, manevre instrumentale. În 2/3 din cazuri se evidenţiază nefromegalie unilaterală; HTA apare la 40% din bolnavi.

(4) Anatomie patologică

● **Macroscopic** - rinichiul este crescut de volum, cu capsula şi ţesutul perirenal îngroşate şi aderente. Procesul poate fi localizat la o masă tumorală a unui lob renal sau poate fi difuz. Pe secţiune, pelvisul şi calicele sunt dilatate şi conţin fie puroi, fie calculi coraliformi, fie ambele. Parenchimul renal, în special cel din jurul calicelor dilatate, este înlocuit printr-un ţesut moale, galben-portocaliu, înconjurat de mici abcese. Tumora poate fi confundată macroscopic cu un carcinom renal, dar prezenţa calculilor, a obstrucţiei, abceselor şi a materialului pelvisului şi calicelor atrage atenţia asupra unei afecţiuni inflamatorii.

● **Microscopie optică:** zonele galben portocalii sunt constituite dintr-o mixtură de macrofage spumoase, macrofage mai mici cu citoplasmă granulară, neutrofile, limfocite, celule plasmatice şi fibroblaşti. Pot apărea celule gigante cu corpi străini. Citoplasma macrofagelor este intens PAS (+).

(5) Radiologic

Aspectul este heterogen datorită combinaţiilor de leziuni difuze şi localizate; aspectul Rx depinde de prezenţa obstrucţiei, a calculilor. În 80% din cazuri, pe UIV unul din rinichi este plin de calculi şi nefuncţional; calicele sunt dilatate şi neregulate (în special în forma difuză). În forma localizată, leziunile sunt sub formă de chisturi sau mase cavitare în care substanţa de contrast nu pătrunde.

Pe **angiografie,** majoritatea maselor renale granulomatoase sunt hipo sau avasculare. Arterele intrarenale sunt împrăştiate fără arborizaţie periferică, dar nu există vase patologice. Angiografia nu poate diferenţia o masă unică avasculară (PNC xantogranulomatoasă) de un adenocarcinom necrozat avascular. **TC şi RMI** pot ajuta la diagnosticul diferenţial şi la stabilirea gradului de extensie a inflamaţiei la grăsimea perirenală.

(6) Diagnostic clinic

PNC xantogranulomatoasă trebuie bănuită şi căutată la pacienţi cu istoric de infecţie şi anumite modificări Rx:

- mărire renală unilaterală;
- un rinichi mut urografic;
- prezenţa de calculi renali şi/sau ureterali;
- masă avasculară sau mase cu vase renale diminuate la angiografie;
- vase capsulare periureterale proeminente;
- modificări sugestive pe TC sau RMI.

Cu ajutorul acestora, preoperator, se poate suspecta diagnosticul în 40% din cazuri.

(7) Laborator

Uroculturile sunt pozitive de obicei cu Proteus mirabilis sau E.Coli, uneori stafilococ auriu.

VSH este mult crescută.

(8) Patogeneza PNC xantogranulomatoase este necunoscută; se pare că rezultă din infecţia bacteriană pe care se grefează obstrucţia urinară. Studii în ME au evidenţiat că macrofagele spumoase conţin iniţial bacterii şi ulterior fagolizozomi umpluţi cu material mielinic şi material amorf.

(9) Tratamentul este chirurgical **(nefrectomie);** în afectare focală la persoanele cu risc crescut şi rezecţie parţială. Boala nu recidivează după tratament chirurgical. Poate apărea şi la transplantaţii renal.

b. Malakoplakia

(1) Definiţie

Este o reacţie inflamatorie rară produsă de bacteriile enterice care afectează numeroase organe, dar cel mai frecvent tractul urinar. Localizarea predilectă = VU, unde are aspectul

unor plăci confluente de 3-4 cm diametru, moi, galbene, uşor ridicate. Apare mai frecvent la femeile de vârstă medie, cu ITU cronică.

(2) Histologie

• **Microscopia optică** - relevă un aspect tipic: plăcile sunt formate din macrofage mari, limfocite şi celule gigante multinucleate; macrofagele au citoplasmă abundentă, spumoasă, PAS(+). Între macrofage şi ţesutul interstiţial apar **concreţiuni laminare mineralizate - corpii Michaelis-Gutmann** = patognomonici; au diametru 4-10 μ, sunt PAS(+) şi conţin calciu.

• **ME:** evidenţiază o structură tipic cristalină cu un centru dens, un halou intermediar şi un inel lamelar la periferie. În macrofage se evidenţiază bacterii şi fagolizozomi giganţi.

Leziuni asemănătoare se pot evidenţia şi în prostată, mucoasa ureterală şi a pelvisului, oase, plămâni, testicule, tract gastrointestinal, piele, rinichi.

(3) Malakoplakia renală are aceeaşi **patogenie** ca şi PNC xantogranulomatoasă, rezultând în urma combinaţiei dintre ITU cronică şi obstrucţie; uroculturile sunt (+) de obicei cu E. Coli.

În jumătate din cazuri, malakoplakia se asociază cu deficienţe imune, boli autoimune (hipo-gammaglobulinemie, tratament cu imunosupresoare, cancere, boli cronice debilitante, artrita reumatoidă). Ar rezulta dintr-un defect funcţional al lizozomilor macrofagelor, ceea ce duce la umplerea macrofagelor cu resturi nedigerate de bacterii. Corpii Michaelis-Gutmann rezultă din depozite de fosfat de calciu sau alte minerale pe aceşti fagozomi supraîncărcaţi.

(4) Clinic: dureri în flanc, semne de infecţie renală activă. Leziunile pot fi uneori bilaterale, situaţie în care tabloul clinic simulează IRA.

(5) Tratament - chirurgical.

J. PIONEFRITA

1. Definiţie

Este o infecţie supurativă a parenchimului renal, fiind frecvent o metastază - pe cale hematogenă - a unui focar stafilococic cutanat, dentar, bucofaringian.

În parenchim se găsesc emboli supurativi care generează:

- abcese mici cu localizare în: corticală, diseminate în tot parenchimul renal (forma miliară) sau subcapsulară
- abcesul mare, prin confluarea celor mici (antrax renal sau furuncul renal).

2. Simptomatologia este reprezentată de triada:

- febră persistentă de tip septic;
- dureri lombare cu iradiere anterioară şi descendentă;
- urină limpede.

3. Paraclinic se constată:

- **Umoral:** leucocitoză; sumarul de urină normal; urocultura sterilă;
- **Ecografia** pune în evidenţă abcesul şi ghidează percutan puncţia acestuia (se drenează cu tub de silastic subţire; se pot efectua astfel spălături cu antibiotice până la sterilizare). Este explorarea imagistică de elecţie.
- **Urografia** arată rinichi mărit de volum, umbră ştearsă (fără semne caracteristice), calice amputate, răsfirate; în abcesul mare polar inferior, ureterul este împins către linia mediană;
- **Scintigrafia renală** (cu ^{67}Ga) arată zone slab funcţionale (localizarea trasorului în focarele supurative);
- **Tomografia computerizată** poate localiza abcesele renale cu dimensiuni peste 0,5 cm.
- **Arteriografia** - are indicaţii din ce în ce mai limitate (utilă pentru diagnosticul diferenţial cu tumorile renale).

4. Tratamentul

Depinde de forma clinică:

a. Abcesele mici diseminate - tratament medical şi chirurgical.

Tratamentul medical cuprinde aceleaşi principii de tratament ca în cazul pielonefritei.

Tratamentul chirurgical (decapsularea renală) nu mai are decât valoare istorică.

b. Abcesele medii necomplicate (parenchimul rămâne normal) beneficiază de puncţie percutană ghidată ecografic, cu montarea unui cateter, aspirarea conţinutului şi spălături cu antibiotice.

c. Abcesele mari - puncţie percutană (modern se indică chirurgie percutană de drenaj şi/sau rezecţie) sau nefrectomie parţială polară (superioară sau inferioară) sau nefrectomie totală (atunci când parenchimul este compromis mai mult de 75%).

K. PIONEFROZA

1. Definiţie

Pionefroza este supuraţia cavităţilor pielocaliceale şi a parechimului renal cu distrucţia acestuia. Este o complicaţie gravă a tuturor bolilor renale supurative, totdeauna existând stază în cavitatea pielocaliceală şi perinefrită (reacţie perirenală).

2. Etiologie: bacteriană, predominant E. Coli.

3. Simptomatologie: alterarea stării generale, febră, frison, piurie masivă.

Examenul lombei constată un rinichi mare, voluminos, dureros.

4. Paraclinic

Urocultura este pozitivă semnificativ.

Radiografia renală rimplă (RRS) poate evidenţia prezenţa litiazei (obstructivă, reprezentând cauza pionefrozei).

UIV poate decela un rinichi mut urografic, oferind şi relaţii asupra rinichiului contralateral.

Ecografia şi tomografia computerizată sunt metode complementare de diagnostic. În special echografia are o valoare importantă de evaluare a cavităţilor intrarenale şi a parenchimului renal.

5. Prognosticul este sever; frecvent evoluează cu şoc toxico-septic.

6. Tratament - nefrectomia este obligatorie. În cazuri grave sau când tumora este aderentă la organele vecine, realizând un bloc imposibil de disecat, se preferă lombotomie cu drenajul cavităţii pielocaliceale renale, spălătură cu antibiotice. După 1-3 luni se încearcă nefrectomia.

L. PERINEFRITA

1. Se descriu 3 **forme histopatologice** de perinefrită:

- scleroasă;
- sclerolipomatoasă;
- supurativă: localizată (abces) sau difuză (flegmon).

Flegmonul are evoluţie gravă, diseminată şi se întâlneşte la indivizii taraţi.

2. Etiopatogenie

Perinefrita poate fi:

- **Primitivă** prin însămânţare directă în grăsimea perirenală (formă foarte rară), pe cale hematogenă.
- **Secundară** unei:
  - pionefrite de vecinătate prin efracţia unui abces;
  - pionefroze de vecinătate;
  - pielonefrite de vecinătate prin mecanism limfatic;
  - lombotomii.

3. Se descriu 4 **forme clinice** de perinefrită:

- **Abces polar superior:** cu semne toracice (durere la bază, submatitate, reacţie pleurală; radioscopia evidenţiază hemidiafragm imobil);
- **Abces polar inferior:** cu împăstarea flancului, psoită (flexia coapsei pe bazin cu rotaţie externă datorate contracţiei psoasului);
- **Abces retrorenal:** cu semne parietale: regiunea lombară împăstată cu contractura musculaturii, edem cutanat şi hiperestezie;
- **Abces prerenal:** cu semne peritoneale (se confundă cu simptomatologia de abdomen acut).

4. Paraclinic

Radiografia renală simplă: dispariţia marginii psoasului, umbră renală neevidenţiabilă, diafragm ascensionat.

UIV: semne pielocaliceale ce sugerează pionefrita.

Ecografia evidenţiază colecţia perirenală. Se poate folosi şi pentru ghidarea puncţiei evacuatoare.

Tomografia computerizată vizualizează colecţia perirenală, întinderea ei şi legăturile cu organele vecine.

5. Tratament

Este chirurgical, de drenaj al colecţiei supurative perirenale. În abcesele mari, cu multiple expansiuni neomogene la ecografie, puncţia ecoghidată nu este eficientă. Lombotomia de drenaj (chiar sub ghidaj ecografic, realizând o incizie minimă) are cele mai bune rezultate, având avantajul de a constata starea rinichiului şi, după caz, să impună sau nu nefrectomia.

M. CISTITA

1. Definiţie

Este un sindrom clinic determinat de infecţia mucoasei vezicale (hemoragii, edem, membrane purulente, ulceraţii superficiale) foarte frecventă la femei, rară la bărbaţi.

2. Etiologia este infecţioasă. Infecţia se adaugă unor sindroame obstructive subvezicale şi se propagă pe cale ascendentă uretrovezicală. Rar acompaniază infecţiile renale (pielocistită prin infecţie pe cale descendentă sau hematogenă).

Poate fi:

a. primitivă (cistita colibacilară reprezintă 80-90% din cazuri).

b. secundară: neoplazică (tumorală), litiazică, chimică, tuberculoasă, imunologică, de menopauză, după tratament cu ciclofosfamidă, alergică, în malformaţiile aparatului urinar, radică, posttraumatică, postmaritală („honey moon cystitis"), parazitară, endocrină, de vecinătate (abcese apendiculare, diverticulite), postinstrumentală (iatrogenă), funcgică, virală.

3. Clinic cistitele se exprimă prin trepiedul PPD:

- polachiurie (cu sau fără tenesme vezicale) (P);
- piurie (urină tulbure) (P):
- durere la micţiune (D).

Datorită asocierii hematuriei terminale se poate descrie tetrada simptomatică: PPDH.

Febra este absentă în cistită, apariţia ei fiind dovada declanşării unui episod de pielonefrită datorat refluxului vezico-uretero-renal (deci asocierea afectării renale). Mai poate apărea febra şi în cistita supurativă sau gangrenoasă.

În practică simptomatologia cistitică se însoţeşte de febră cel mai frecvent în infecţii intercurente - exemplu: pneumonii virale - care "trezesc" o infecţie vezicală subclinică.

4. Diagnosticul diferenţial se face cu:

a. Sindromul uretral - având drept expresie clinică două simptome majore: durerea la micţiune şi polachiuria. Poate fi prezent în uretrite, tumori uretrale, stricturi uretrale, litiază uretrală sau alt obstacol la nivelul colului vezical.

b. Tulburări endocrine - aşa zisa „cistită cu urini limpezi" care apare la menopauză, de fapt o cistopatie endocrină.

c. Sindroame genitale.

În general nu sunt necesare investigaţii radiologice. Echografia aparatului urinar, sumarul de urină şi urocultura pot orienta diagnosticul.

5. Tratamentul cistitei este reprezentat de:

a. Măsuri generale: căldură locală, antialgice, antispastice.

b. Terapie specifică (după urocultură cu antibiogramă) - se administrează asociat cu tratamentul sferei genitale (frecvent punctul de plecare). Medicamentele folosite pot fi: biseptol, acid nalidixic, pipram, ampicilină. Cel mai frecvent se aplică schemele terapeutice de 1 zi sau 3 zile (vezi breviar de terapie).

La gravide există risc mare în prima parte a sarcinii (foliculinemie importantă) şi în lunile 4 şi 5 (prin hidronefroză compresivă). Se indică antibioterapie injectabilă (după schema descrisă la tratamentul pielonefritei la gravide).

6. Semne clinice particulare ale cistitei neoplazice:

● predomină sindromul iritativ: polachiurie, dureri intense la micţiune, piohematurie, uneori cu eliminarea de sfaceluri tumorale. Caracterul evolutiv, simptomatologia persistentă, neinfluenţată de tratamentul antimicrobian sau antiinflamator, cu aspect cistoscopic de inflamaţie uneori parcelară necesită **biopsia mucoasei vezicale** (posibilitatea prezenţei carcinomului in situ). Hematuria microscopică este totdeauna prezentă.

● semne la distanţă:

– dureri lombare, uneori cu caracter colicativ (rinichi mare, palpabil, dureros) prin ureterohidronefroza dată de prinderea unui orificiu ureteral;

– rar ambele orificii ureterale sunt infiltrate tumoral (ureterohidronefroză bilaterală) cu insuficienţă renală cronică (predomină semnele clinice ale IRC);

– în tumori infiltrative, prin infiltrarea filetelor nervoase pelvine pot apărea dureri pelvine profunde persistente la care se asociază edeme declive ale membrelor inferioare şi ale zonei peno-scrotale (prin obstrucţia staţiilor ganglionare limfatice).

7. Cistita "abacteriană" defineşte polachiuria persistentă asociată cu uroculturi sterile şi/sau hematurie terminală.

a. Etiologia este controversată: Mycoplasma, Chlamydia, adenovirusuri.

b. Patogenie şi examen anatomopatologic:

- uroteliul vezical are un aspect edematos, cu ulceraţii superficiale sau cu o membrană fină de fibrină; aceleaşi modificări apar şi în uretra posterioară;

- parenchimul renal nu este implicat, dar mucoasa ureterală şi pelvică poate avea modificări inflamatorii asemănătoare, care cedează după tratament;

- bioptic: mucoasa şi submucoasa sunt infiltrate cu neutrofile, plasmocite, eozinofile; apar hemoragii submucoase şi ulceraţii superficiale ale mucoasei.

c. Clinic cistitele abacteriene se exprimă prin:

- scurgeri uretrale clare, mucoase sau purulente;
- simptome de cistită acută: predomină polachiuria şi usturimile micţionale;
- hematurie terminală;
- dureri suprapubiene;
- prostata este normală; nu se face masajul prostatei în stadiul acut sau în caz de infecţie a tractului urinar.

d. Paraclinic:

- leucocitoză;
- urina este purulentă cu hematurie, dar bacteriurie negativă; rareori au fost identificate mycoplasme şi chlamydii;
- funcţia renală este normală.

La **UIV** poate apare hipotonia porţiunii iliopelvine a ureterelor. Vezica urinară poate fi micşorată de volum şi cistograma poate arăta reflux vezico-uretero-renal.

Cistoscopia este contraindicată în faza acută; se poate face doar când există dificultăţi de diagnostic sau o suspiciune de tuberculoză (edem şi hiperemie de mucoasă, ulceraţii superficiale, capacitate vezicală mult redusă).

e. Diagnostic diferenţial cu:

- **cistita tuberculoasă:** semnele apar gradat şi devin foarte severe;
- **cistitele nespecifice** (piogene): germenii sunt evidenţiabili la examenul microscopic şi la urocultură;
- **cistitele secundare** prostatitelor cronice nespecifice;
- **neoplasmul vezical ulcerat**: acesta se poate infecta şi sângera, prezentând simptome de cistită cu bacteriurie;
- **cistitele interstiţiale:** au simptome de vezică iritabilă şi afectează femeile după menopauză, iar urocultura este sterilă.

f. Complicaţiile sunt rare; poate apărea refluxul vezico-uretero-renal.
g. Tratamentul se bazează pe:
- măsuri generale: analgetice; băi calde de şezut.
- măsuri specifice: antibioterapie (vezi breviar).

N. URETRITA
1. Clasificare:
- uretrite gonococice;
- uretrite negonococice (trichomoniazice, virale, fungice etc.).

2. Uretrita gonococică
a. Etiologie
Neisseria gonorrhoeae, diplococ Gram (-) localizat in interiorul neutrofilelor. Diplococii intracelulari produc infiltrarea ţesuturilor cu neutrofile, limfocite, plasmocite.
Sunt frecvente infecţiile concomitente cu Chlamydia sau alte microorganisme.
b. Clinic:
Perioada de incubaţie este de 3-10 zile (12 ore- 3 luni). Simptome: scurgeri uretrale şi disurie, uneori doar prurit uretral.
Fără tratament, uretrita persistă 3-7 săptămâni, iar 95% din bărbaţi devin asimptomatici după 3 luni.
Complicaţii: prostatită, epididimită.
c. Paraclinic:
Secreţia uretrală, recoltată la 1-4 ore de la ultima micţiune se colorează Gram, apoi se examinează la microscopul optic. Prezenţa a 4 sau mai multe leucocite pe câmp este semn de inflamaţie uretrală. Un frotiu colorat Gram este considerat pozitiv dacă se observă diplococi Gram-negativi în interiorul neutrofilelor. Examenul este echivoc dacă diplococii sunt extracelulari sau dacă sunt intracelulari, dar atipici.
Culturile pot determina sensibilitatea la antibiotice, mai ales în populaţiile cu procent mare de tulpini rezistente.
Alte metode de diagnostic: detectarea enzimelor, antigenelor, ADN-ului şi lipozaharidelor gonococice.
d. Diagnosticul diferenţial se face cu uretrita negonococică, care are scurgeri mai puţine şi clare, iar frotiul colorat Gram din scurgerile uretrale evidenţiază doar leucocite.
e. Complicaţiile sunt reprezentate de:
- periuretrita (poate duce la abcese, fibroză şi stricturi uretrale);
- prostatita cu dureri perineale, uneori putând abceda;
- epididimita cu posibila infertilitate şi atrofie testiculară;
- diseminarea infecţiei cu febră, leucocitoză, erupţie micropapuloasă sau peteşială pe membre ce poate evolua rapid spre pustule hemoragice sau necrotice. Pot apărea tenosinovite şi artrite mai ales la nivelul genunchiului, iar artritele monoarticulare floride pot necesita drenaj şi irigaţie.

f. Profilaxia este reprezentată de:
- măsuri contraceptive locale;
- antibioterapia profilactică poate duce la selecţia unor tulpini rezistente;
- diagnosticarea şi tratarea obligatorie a contacţilor.

g. Tratamentul are următoarele particularităţi:
Infecţia nu conferă imunitate şi se fac cercetări pentru găsirea unui vaccin eficace.
OMS recomandă 2 liste de tratament pentru ţările industrializate:
- grupul A pentru zonele în care nu există tulpini rezistente;
- grupul B pentru zonele în care predomină tulpinile rezistente.

Măsuri generale: evitarea raporturilor sexuale în timpul tratamentului.
Tratamentul complicaţiilor - vezi breviar.
h. Prognosticul uretritei gonococice este favorabil.
- infecţia corect tratată duce la dispariţia scurgerilor în 12 ore;

- cei cu infecţii concomitente cu Chlamydia care nu au fost trataţi 7 zile cu doxiciclină pot rămâne cu o scurgere uretrală subţire şi clară (uretrita postgonococică) ce va fi tratată ca o infecţie cu Chlamydia;

- **vindecarea** uretritei gonococice se stabileşte prin examen microscopic la 10 zile, iar dacă boala nu s-a vindecat, se administrează spectinomicină 2g i.m. (rata de vindecare este de 95%).

3. Uretrite negonococice

a. Etiologia uretritelor negonococice poate fi sistematizată în funcţie de germenii implicaţi:

(1) Chlamydia trachomatis

Uretritele postgonococice apar la cei care s-au infectat concomitent cu Neisseria gonoreae şi Chlamydia, dar se dezvoltă bifazic datorită perioadei de incubaţie mai lungă a ultimei.

(2) Ureoplasma urealyticum: dă 20-50% din cazurile de uretrite negonococice.

La bărbaţii cu culturi negative de C. trachomatis şi pozitive de U. urealyticum, uretritele răspund puţin la sulfonamide, dar bine la Spectinomicină.

(3) 30% sunt de alte origini: virus simplex, citomegalovirus, trichomonas, fungi etc.

b. Clinic:

- perioada de incubaţie este de 7-21 zile cu disurie şi scurgeri uretrale limpezi sau purulente, groase;
- scurgerile uretrale pot lipsi şi pacientul prezintă prurit uretral;
- pot apărea infecţii asimptomatice;
- uneori apare adenopatie satelită, dureri uretrale focale, leziuni meatale sau peniene care pot sugera o uretrită herpetică.

c. Paraclinic:

- se examinează după 4 ore de continenţă urinară pentru a se demonstra prezenţa scurgerilor uretrale; se face un frotiu colorat Gram din secreţia uretrală, iar prezenţa a peste 4 neutrofile pe câmp confirmă uretrita;
- mulţi bărbaţi cu infecţie uretrală asimptomatică cu Chlamydia au leucocitoză;
- când se suspectează uretrita, dar nu poate fi depistată inflamaţia uretrală, se va recolta secreţia uretrală dimineaţa înainte de prima micţiune;
- anticorpii monoclonali conjugaţi cu fluoresceină sunt utili în diagnosticul uretritelor cu Chlamydia detectând şi bacteriile extracelulare.

d. Tratament

Se pot utiliza: Tetraciclina 500 mg de 4 ori/zi, 7-10 zile, Doxiciclina 100 mg de 2 ori/zi, 7-10 zile sau Eritromicina 500 mg de 4 ori/zi, 7-10 zile.

Se va trata în acelaşi timp şi partenerul după aceleaşi scheme de tratament.

e. Complicaţiile cele mai frecvente date de infecţia cu Chlamydia trachomatis sunt:

- epididimitele la bărbaţi sub 35 de ani (cei peste 35 de ani au în general infecţii cu coliformi şi istoric de boală urologică);
- sindromul Reiter-Fissinger-Leroy (uretrită, conjunctivită, artrită, leziuni cutaneo-mucoase caracteristice).

4. Periuretrita

a. Definiţie

Periuretritele reprezintă inflamaţia ţesuturilor periuretrale care poate fi acută sau cronică, circumscrisă sau difuză.

b. Etiopatogenia periuretritelor poate fi datorată:

(1) Inoculării septice după leziuni uretrale date de: plăgi operatorii; plăgi accidentale; calculi uretrali; sondă uretro-vezicală permanentă; tumoră suprainfectată; posttraumatism uretral.

(2) Stricturilor uretrale. Acestea se pot complica cu inflamaţia glandelor Littre, Cowper cu flebita ţesutului erectil şi cu limfangită.

(3) Inoculări septice prin abces perineal fuzat; abces penian (tegumentar) fuzat.

Germeni implicaţi: E. Coli, Proteus, stafilococ, streptococ, asociaţi frecvent cu anaerobi, mai ales cu Clostridium Perfringens.

c. Formele anatomo-clinice sunt reprezentate de periuretrita circumscrisă peniană, periuretrita difuză peniană, flegmonul circumscris periuretral (abcesul urinar), flegmonul difuz periuretral (Sindrom Fournier).

O. PROSTATITA

1. Prostatita acută bacteriană

a. Definiţie: colonizarea cu germeni a parenchimului prostatic.

b. Etiologia prostatitelor:

- germeni Gram (-) aerobi (Escherichia Coli, Proteus, Pseudomonas);
- germeni Gram (+): enterococi, Streptococcus faecalis.

c. Patogeneză şi anatomie patologică

Sunt incriminate ca mecanisme patogenice:

- ascensiunea directă, retrogradă din uretră;
- refluxul urinei infectate în ductele prostatice;
- extensia directă sau pe cale limfatică a bacteriilor din rect în uretră;
- extensia pe cale hematogenă (mai rară).

Infecţiile prostatice se asociază cu cistite acute şi pot determina apariţia retenţiei de urină. Din punct de vedere evolutiv ele se pot rezolva complet prin terapie sau progresează cu formare de abcese sau cronicizare.

d. Histopatologic

- inflamaţie marcată a întregii prostate sau a unei părţi din ea;
- numeroase neutrofile în acini şi în jurul lor;
- descuamare intraductală şi grade variate de invazie tisulară cu limfocite, plasmocite, macrofage;
- edem difuz, hiperemia stromei;
- microabcese (abcesele mari sunt complicaţii tardive).

e. Clinic prostatitele bacteriene acute se manifestă prin febră cu frisoane, dureri sacrate şi perineale, senzaţie de micţiune imperioasă, polachiurie, nicturie, disurie, grade variate de obstrucţie vezicală. Ocazional pot apărea mialgii şi artralgii.

- febră moderată sau înaltă (uneori de tip septic);
- la tuşeul rectal - prostata este foarte dureroasă, mărită de volum, de consistenţă variată (de la consistenţă moale, „ca untul", până la consistenţă fermă, indurată, cu localizare într-un singur lob sau cu interesarea intregii glande);
- semne de cistită: urină tulbure, fetidă, uneori cu hematurie iniţială, terminală (cel mai frecvent) sau chiar totală.

f. Paraclinic

- leucocitoză cu deviere la stânga a formulei leucocitare;
- piurie masivă, hematurie microscopică, bacilurie.

Poate fi identificat germenele prin urocultură.

Masajul prostatic este contraindicat (este foarte dureros şi poate produce bacteriemie).

Manevrele transuretrale vor fi evitate în stadiul acut. În retenţia completă de urină este indicată puncţia suprapubiană sub anestezie locală (pentru a evita traumatismul uretral).

g. Diagnosticul diferenţial se realizează cu:

(1) Pielonefritele acute, ce se pot însoţi cu iritabilitate vezicală (în prostatite durerea este sacrată, în pielonefrite predomină durerea lombară). Tuşeul rectal stabileşte diagnosticul de prostatită.

(2) Diverticulitele acute interesând rectosigmoidul, mai ales când sunt abcedate (istoricul, anamneza şi examenul fizic pot orienta diagnosticul).

(3) Prostatitele granulomatoase acute nespecifice reprezintă o varietate de prostatite care sunt relativ dificil de diagnosticat faţă de cele simple bacteriene: varietatea eozinofilică acută a primelor apare mai ales la persoane cu alergii severe, astm bronşic; pot apărea

şi manifestări ale unor vasculite generalizate (cu eozinofilie). Varietatea noneozinofilică este asociată cu infecţii coliforme ale prostatei, iar diagnosticul se pune prin examenul histologic din biopsie.

(4) Reacţia intensă tisulară la infecţia bacteriană acută prostatică poate fi confundată cu **carcinomul prostatic**. Dacă sub tratament specific antiinfecţios semnele clinice se remit, este vorba de o prostatită (în cancer semnele persistă). În toate situaţiile de dubiu, de cea mai mică suspiciune clinică de adenocarcinom prostatic, trebuie efectuată puncţia biopsie prostatică.

h. Complicaţii

- retenţia completă de urină;
- abcesele mari se pot rupe spontan în uretră, rect, perineu;
- declanşarea unor cistite bacteriene acute, pielonefrite acute, epididimite bacteriene acute uni- sau bilaterale;
- bacteriemie, şoc toxico-septic (în special în abcesul prostatic).

i. Tratamentul este reprezentat de:

(1) Măsuri generale: repaus la pat, hidratare, antalgice, antitermice, antiinflamatoare (indometacin), laxative, vitamina E, băi de şezut.

(2) Măsurile specifice:

- Antibioticele difuzează în mod normal greu din plasmă în prostată. Reacţia inflamatorie intensă şi difuză a prostatei uşurează trecerea medicamentelor în ţesutul prostatic şi în secreţia prostatică.
- Deoarece etiologia comună este reprezentată de germenii Gram (-) se poate administra iniţial Biseptol (1 cp conţine 80 mg trimetoprim şi 400 mg sulfametoxazol) până când se află rezultatele culturii şi ale antibiogramei (2 cp/12 ore). Dacă germenele este sensibil la acest medicament şi răspunsul clinic este favorabil, tratamentul se continuă încă 30 zile pentru a preveni prostatitele cronice.
- În cazul prostatitelor acute cu tendinţă la supuraţie, ca alternativă de tratament se poate folosi drept terapie iniţială gentamicina sau tobramicina 3-5 mg/kg/zi în 3 doze i.v. sau i.m., asociat cu ampicilină 2 g i.v. la 6 ore, timp de 7 zile. Ca tratament de întreţinere se poate apela la un chimiostatic de genul nitrofurantoinului (100 mg/zi până la 1 lună de zile).
- **Abcesul prostatic mare** se drenează prin abord perineal sau transrectal (cu un trocar) sau transuretral (rezecţie endoscopică). Uneori el poate drena spontan în uretră.
- Ecografia prostatică transrectală şi CT pelvină ajută diagnosticul de abces prostatic şi sunt utile în aplicarea corectă a procedeelor de drenaj.

2. Prostatitele bacteriene cronice

a. Etiologia prostatitelor bacteriene cronice este identică celei a prostatitelor bacteriene acute.

b. Patogenie şi anatomie patologică:

- aceleaşi cu cele descrise la prostatitele acute; de regulă continuă evoluţia prostatitelor acute nerezolvate, alteori nu există un episod evident de prostatită acută în antecedentele bolnavului.

Caracterele histologice sunt nespecifice: reacţie inflamatorie, infiltrat variabil în acini, în jurul lor şi în stromă cu plasmocite, macrofage şi limfocite.

c. Clinic simptomatologie diversă (uneori absentă): polachiurie, dureri perineale; febră în acutizări, hematurie iniţială, hemospermie, scurgeri uretrale, epididimită, tulburări de dinamică sexuală.

d. Paraclinic

- hemograma este normală în absenţa epididimitei sau a acutizării procesului cronic;
- secreţiile prostatice obţinute prin masaj prostatic conţin un număr mare de celule inflamatorii (peste 15 leucocite/câmp).
- când apare şi cistita secundară se adaugă piuria şi bacteriuria; dacă urina este sterilă sunt necesare culturi simultane din secreţia uretrală şi prostatică, pentru a verifica sediul infecţiei.

● Radiografia renală simplă şi UIV sunt normale dacă nu există complicaţii (calculi prostatici, adenom de prostată, stricturi uretrale sau alt obstacol subvezical, pielonefrite secundare).

● Cistoscopia şi uretroscopia pot fi normale sau evidenţiază eritem şi edem al uretrei prostatice (semne nespecifice). Endoscopia poate însă evidenţia patologia suburetrală obstructivă.

e. Diagnostic diferenţial cu:

- uretritele acute sau cronice;
- cistitele care pot acompania în timp prostatitele;
- fisuri anale, hemoroizi - pot determina apariţia durerilor perineale şi a tulburărilor de micţiune (disurie în mod special, polachiurie).

f. Complicaţiile sunt reprezentate de:

- menţinerea cronicizării cu alterarea funcţiei genitale (scăderea libidoului, erecţii incomplete, ejaculări precoce, impotenţă);
- infecţii urinare ascendente ale tractului urinar superior (pielonefrite);
- epididimitele bacteriene;
- calculii prostatici de etiologie infecţioasă;
- obstrucţii ale colului vezical cu retenţie cronică incompletă sau chiar completă de urină.

g. Profilaxia: tratamentul corect al prostatitelor bacteriene acute previne apariţia prostatitelor cronice. **Zincul** din compoziţia lichidului prostatic este un factor antibacterian important ce serveşte ca mecanism natural de apărare împotriva infecţiilor ascendente ale tractului urinar la bărbaţi şi a cărui concentraţie scade la cei cu prostatite bacteriene (totuşi administrarea orală a zincului nu a dat încă rezultate satisfăcătoare).

Cateterismul ureteral sau alte examene instrumentare trebuiesc efectuate în condiţii de asepsie strictă (pentru a înlătura factorul iatrogen din etiologia uretro-prostatitelor).

h. Tratamentul este reprezentat de:

Măsuri generale:

- băile calde de şezut;
- agenţi antiinflamatori (Indometacin, Ibuprofen) şi anticolinergice (Oxibutinină, Propantelină) pentru disurie şi dureri micţionale.

Măsuri specifice

(1) Tratament medical

Trimetoprimul difuzează în lichidul prostatic şi are cele mai bune rezultate în cură pe termen lung (12 săptămâni). Se pot utiliza, pentru o perioadă de 7-10 zile:

- Biseptol 2 cp x 2/zi;
- Nitrofurantoin 1cp/8 ore;
- Eritromicină 2 cp/6 ore.

Tratamentul de întreţinere (minimum 30 de zile, cu durată între 1-3 luni) este reprezentat de Nitrofurantoin 1cp/zi sau Biseptol 2 cp/zi şi vitamina E 1 cp/zi).

(2) Tratamentul chirurgical se poate adresa sclerozei de col consecutive procesului inflamator cronic prostatic (rezecţie endoscopică).

3. Prostatita "abacteriană"

Diagnosticul se pune excluzând alte forme de prostatite specifice.

a. Patogenia şi anatomia patologică sunt incomplet cunoscute, iar aspectul histopatologic este nespecific, similar prostatitelor bacteriene cronice.

b. Clinic semnele şi simptomele sunt similare prostatitelor bacteriene.

c. Explorarea imagistică şi **endoscopia** nu au specificitate diagnostică.

d. Diagnostic diferenţial cu: prostatitele bacteriene cronice; uretrite, cistite; tumorile vezicale.

e. Tratamentul este reprezentat de:

Măsuri generale: băi calde de şezut, dietă restrictivă (alcool, cafea, condimente), activitate sexuală normală.

Măsuri specifice:

● Prostatitele "abacteriene" nu răspund la antibioterapie; tratamentul va fi simptomatic cu antiinflamatoare (Ibuprofen 400-600 mg de 3/zi), Vitamina E forte (1 cp/zi, 30 de zile).

4. Prostatodinia - simptome ce sugerează o prostatită (dureri pelvine, prostatice, disconfort) fără istoric de infecţie urinară, fără inflamaţie prostatică aparentă. Microscopia şi culturile din lichidul prostatic sunt normale. La unii pacienţi cu prostatodinie testele urodinamice arată disfuncţii vezicale asociate cu obstrucţii funcţionale aparente ale colului vezical şi ale uretrei prostatice. Creşterea presiunii intramicţionale în uretra prostatică duce la reflux intraprostatic şi iritaţia chimică a prostatei de către urină. În alte cazuri există o mialgie aparentă a planşeului pelvin ce răspunde bine la miorelaxante, fizioterapie şi asocierea unui sedativ sau hipnotic (Diazepam).

5. Prostatitele granulomatoase nespecifice

a. Reprezintă o categorie rară de prostatite care **se clasifică în**:

- eozinofilice: la astmatici sau cei predispuşi la alergii; cauza aparentă este o vasculită.

- noneozinofilice: reacţie granulomatoasă prostatică datorită extravazării de secreţii prostatice din ducte şi acini în stromă.

b. Clinic se pot exprima prin:

- boală febrilă acută, cu disfuncţie vezicală iritativă şi obstructivă.

- la tuşeu rectal prostata este indurată şi mărită de volum simulând un adenocarcinom avansat (necesită deci biopsie prostatică pentru confirmarea diagnosticului).

c. Ambele variante răspund foarte bine la **terapia** cu corticoizi.

6. Spermatocistita

a. Definiţie - infecţia veziculelor seminale.

b. Descoperirea lor **clinică** este posibilă la tuşeu rectal (se palpează numai patologic şi afectarea lor este rară). Palparea veziculelor seminale poate fi obiectivată în prostatite, adenom cu adenomită, în cancerul prostatic (când se descrie „prostata în cap de taur" în care capul taurului este reprezentat de prostata neoplazică iar coarnele de veziculele seminale).

În practică nu se poate obţine lichid seminal pur pentru culturi şi analize.

c. Analiza seminală arată un ejaculat de volum mic şi nivele scăzute de fructoză, ceea ce semnifică disfuncţia secretorie a veziculelor seminale.

d. Tratamentul medical al spermatocistitei trebuie privit în contextul tratamentului prostatitelor bacteriene cronice (cu care se asociază cel mai frecvent).

II. INFECŢII SPECIFICE ALE TRACTULUI URINAR

A. CANDIDOZA

1. Condiţii de apariţie

Vezica urinară şi aparatul urinar superior sunt foarte susceptibile la infecţiile fungice.

2. Clinic: simptomatologie în funcţie de localizare.

3. Paraclinic: microscopia optică evidenţiază miceliile în urină. UIV: leziuni în funcţie de localizare.

4. Tratamentul se bazează pe:

● alcalinizarea urinei cu bicarbonat de sodiu (până la un pH de 7,5).

● Flucitozină 100 mg/kg/zi sau 600 mg i.v. în forme severe de candidoze sistemice. Se poate utiliza şi Ketoconazol 200-400 mg/zi 2-3 săptămâni.

Amfotericina B necesită administrare parenterală şi este nefrotoxică.

B. ACTINOMICOZA

1. Definiţie: boală cronică granulomatoasă cu fibroză marcată şi fistule spontane. Rareori boala poate afecta rinichii, vezica urinară şi testicului prin invazie hematogenă de la un focar primar. Pielea penisului şi a scrotului este afectată prin eventuale leziuni superficiale locale. Vezica urinară poate fi lezată prin extensie directă de la apendice sau trompele uterine.

2. **Etiologie:** Actinomyces Israelii.

3. **Clinic** nu se evidenţiază elemente semnificative.

4. **Paraclinic** se pot sintetiza următoarele aspecte:

● **microscopia optică** evidenţiază corpi galbeni ca granulele de sulf ce apar şi în urină; sunt patognomonici;

● **culturile** pun diagnosticul de certitudine;

● **urografia** poate fi similară tuberculozei (calice erodate) sau similară tumorilor (leziune înlocuitoare de spaţiu).

5. **Tratamentul** apelează la:

- Penicilina G, 10-20 mil u.i./zi, parenteral, 4-6 săptămâni, apoi Penicilină V, oral, timp îndelungat (circa 2-3 luni);
- în infecţii secundare se poate asocia Streptomicina, 1 g/zi, 10-14 zile;
- drenajul chirurgical sau exereză a organului afectat, distrus morfo-funcţional.

C. SCHISTOSOMIAZA (BILHARZIAZA)

1. Etiologia este reprezentată de Schistosoma mansoni, japonicum şi haematobium.

2. Condiţii de apariţie: afectează aparatul urogenital (ureterele, vezica urinară, prostata, veziculele seminale şi uretra).

Omul este infectat de larvă (furcocercar) care trăieşte în apa infectată din canale, câmpuri irigate. Larva îşi pierde coada, pătrunde sub piele şi se transformă în schistosomule care generează reacţii alergice cutanate. Ulterior intră în circulaţia generală prin limfatice şi venele periferice, ajungând la plămâni cu apariţia pneumoniei, apoi intră în circulaţia generală pătrunzând în plexul vezicoprostatic, unde se maturează.

3. Mecanismul patogenic constă din pătrunderea ouălor vii în uroteliu printr-un proces de histoliză, eliminarea în vezica urinară, apoi prin urină.

Conţinutul ouălor şi moartea lor în organism generează reacţii locale severe (infiltrat monocitar cu eozinofile şi celule gigante ce pot forma tuberculi, noduli şi polipi). Ulterior apare fibroza ţesutului ce duce la micşorarea capacităţii vezicale şi a stricturilor uretrale.

4. Histopatologie: fibroză şi depozite subepiteliale de ouă (duc la ulceraţii); metaplazie epitelială şi carcinom scuamos: leziuni inflamatorii secundare ITU, ouăle moarte se pot impregna cu săruri de calciu generând la calcificări subepiteliale localizate la nivelul ureterului, vezicii urinare şi veziculelor seminale.

5. Clinic - aspecte particulare:

- reacţii alergice cu hiperemie cutanată mai intensă la prima infecţie;
- cefalee, astenie, maleză;
- când ouăle încep să fie eliminate din vezică apare hematuria terminală, uşor dureroasă;
- simptome vezico-uretrale: polachiurie, dureri suprapubiene, uretralgii, hematurie totală cu intensificare terminală, piurie;
- lombalgie prin reflux vezico-uretero-renal sau litiază secundară reno-ureterală;
- localizarea renală poate duce la apariţia febrei, iar în stadii avansate - uremie.

Tardiv pot apărea: fibroza glandului, stricturi uretrale, fistule, fibroză perineală sau prostatică.

6. Paraclinic

- leucocitoză cu eozinofilie, anemie hipocromă normocitară;
- analiza urinei poate pune în evidenţă ouăle, hematii, bacterii, piocite, uneori celule scuamoase maligne;
- producţia de anticorpi împotriva antigenelor trematodului se manifestă ca o hipergammaglobulinemie;
- RRS poate evidenţia opacifieri renale, ureterale, vezicale (litiază secundară);
- UIV poate decela o funcţie renală normală sau diminuată cu grade variate de hidronefroză cu uretere dilatate sau tortuoase, stenoze ureterale;
- uretrografia retrogradă poate decela stricturi uretrale;
- cistografia intramicţională pune în evidenţă refluxul vezico-uretero-renal;
- cistoscopia obiectivează tuberculi cu zonă hiperemică în jur, tuberculi vechi calcificaţi,

polipi, ulceraţii cronice, calculi vezicali, leziuni maligne asociate, stenoza orificiilor ureterale, trigon asimetric.

7. Tratamentul este reprezentat de:

a. Măsuri generale:

- Antibiotice şi antiseptice urinare cu spectru larg.
- Tratament general de susţinere: fier, vitamine, dietă hipercalorică.

b. Tratament medical:

- Praziquantel 20 mg/kg x 3 ori/zi, oral, o zi; este eficace pe toate speciile de Schistostoma.
- Metrifonate 7,5-10 mg/kg, repetat la 2 săptămâni în 2 cure; este medicamentul de elecţie pentru Schistosoma haematobium.
- Oxamniquine 12-15 mg/kg o dată. Reprezintă tratamentul de elecţie pentru Schistosoma mansoni.
- Niridazole 25 mg/kg/zi.7 zile. Este eficace pe Schistosoma mansoni şi Schistosoma haematobium. Efectele adverse constau în: greaţă, vomă, anorexie, cefalee, suprimarea temporară a spermatogenezei.

- **Tratamentul complicaţiilor**

- stricturile ureterale juxtavezicale necesită rezecţia segmentului stenozat cu reimplantare antireflux uretero-vezicală (ureteroneocistostomie);
- carcinomul cu celule scuamoase (uneori asociat) necesită cistectomie totală.

D. FILARIOZA

1. Etiologia filariozei este reprezentată de Wucherelia bancrofti (nematod cilindric ce parazitează limfaticele umane, unde femela elimină microfilariile care apar în sângele periferic mai ales noaptea). Gazda intermediară este ţânţarul care se infestează cu microfilarii; ele se transformă în larve care se vor maturiza în organismul uman.

2. Histopatologia este caracteristică:

- nematodul obstruează limfaticele ducând la limfangite şi limfadenite;
- tardiv, limfaticele se fibrozează şi apare reacţia reticuloendotelială.

3. Clinica filariozei:

- limfadenite recurente şi limfangite însoţite de stare febrilă;
- inflamaţia epididimului, testiculelor, scrotului, cordonului spermatic;
- hidrocel secundar;
- în cazuri grave: obstrucţia canalelor limfatice mari cu chilurie şi elefantiazis, grade variate de elefantiazis dureros al scrotului şi extremităţilor cu limfadenopatie.

4. Paraclinic: chilurie, hipoproteinemie şi inversarea raportului albumine/globuline, eozinofilie marcată în stadiile iniţiale, decelarea microfilariilor în sânge.

La cistoscopie, după o masă bogată în grăsimi, se poate observa urina lăptoasă prin orificiile ureterale. Radiologia, urografia şi limfografia pot obiectiva conexiunile reno-limfatice la pacienţii cu chilurie.

5. Tratamentul filariozei este reprezentat de:

- **Măsuri generale:** scoaterea pacienţilor infectaţi din zonele endemice.
- **Măsuri specifice:**

- Dietilcarbamazină 2 mg/kg, de 3 ori/zi, oral timp de 12 zile. Trebuie precizat că acest medicament este toxic şi distruge doar microfilariile, nu şi microorganismele adulte;
- antibiotice pentru controlul infecţiei urinare secundare.

- **Măsuri chirurgicale:** drenajul sau excizia chirurgicală a elefantiazisului genital extern.
- **Tratamentul chiluriei:** irigaţia pelvisului renal cu soluţie de nitrat de argint 2%; se poate tenta decapsulare renală cu rezecţia concomitentă a limfaticelor renale.

E. ECHINOCOCOZA (BOALA HIDATICĂ)

1. Etiologia chistului hidatic este tributară Echinococcusului. Este un microorganism care trăieşte în tractul intestinal al carnivorelor. Ouăle sunt înghiţite de oi, pisici, porci şi ocazional de om. Larvele disemineză în organism, mai ales în ficat şi rinichi. Chistul hepatic rupt în peritoneu face ca scolecşii să însămânţeze cavitatea peritoneală cu localizări multiple.

2. Clinica este reprezentată de:
- chistul renal închis (asimptomatic);
- chistul renal deschis în pelvis (poate produce colică renală);
- cistita poate uneori să fie manifestarea clinică inițială.

3. Paraclinic
- RRS: eventuale calcificări în peretele chistului;
- UIV: modificări tipice de leziune înlocuitoare de spațiu;
- ecografia şi tomografia computerizată relevă natura chistică a leziunii înlocuitoare de spațiu, cu calcificări în peretele chistului.

● **Serologic,** pentru precizarea diagnosticului se pot efectua:
- imunelectroforeza şi hemaglutinarea indirectă;
- IDR-ul Cassoni (frecvent este însă neconcludent).

Chistul retroperitoneal (perivezical) dă semne de cistită sau retenție acută de urină; dacă se rupe în vezică poate să producă hidaturie.

4. Tratamentul, în funcție de stadiul şi localizarea chistului hidatic cu interesarea organelor aparatului urogenital. este reprezentat de:
- nefrectomie (în localizarea renală);
- excizie parțială sau drenaj prelungit (în chistul cu localizare perivezicală);
- nu se recomandă aspirația chistului (risc de efracție);
- marsupializare şi chiuretaj (pentru chistul retroperitoneal).

F. TRICHOMONIAZA

1. Etiologia este reprezentată de Trichomonas vaginalis (flagelat). Această parazitoză are o prevalență crescută la bărbați şi femei între 15-40 de ani.

Germenele se transmite exclusiv pe cale sexuală. Microorganismul poate produce, în ordinea frecvenței, uretrită, balanită, epididimită, prostatită, pielonefrite, rar infertilitate, stricturi uretrale. Multe infecții sunt asimptomatice, caz în care bărbatul este doar vectorul care transmite boala la femeie.

2. Clinica trichomoniazei este dominată de scurgeri uretrale; pentru diagnostic, acestea se amestecă cu 1-2 ml ser fiziologic şi se studiază la microscopul optic, direct.

3. Diagnosticul pozitiv se face prin culturi pe medii lichide şi semisolide.

4. Tratamentul se bazează în principal pe Metronidazol (Flagyl), 2 g oral, doză unică, atât la pacient, cât şi la partener(ă). **Tratamentul de întreținere** este reprezentat de Metronidazol 3 cp/zi (750 mg), timp de 10-14 zile. Se poate folosi şi Fasigyn, în doze de 4 tablete într-o singură priză, repetată la 48 de ore. Vindecarea poate fi astfel obținută în circa 80-95 % din cazuri.

G. MANIFESTĂRI NEFRO-UROLOGICE ALE INFECȚIEI HIV

1. Generalități

Bolnavii cu virusul imunodeficienței umane (HIV) şi cu sindromul caracteristic acestei boli sunt din ce în ce mai frecvent întâlniți în practica nefro-urologică. Aceşti bolnavi prezintă un risc crescut de dezvoltare a leziunilor maligne, cum ar fi sindromul Kaposi, limfoamele (incluzând localizările urogenitale) şi chiar patologie urologică (cum ar fi, de exemplu, tumorile testiculare).

Bolnavii cu SIDA prezintă de asemenea un risc crescut de infecții oportuniste, incluzând infecții ale tractului urinar, infecții genitale, tuberculoza şi bolile transmise pe cale sexuală. Infecția sistemului nervos central datorate HIV pot produce disfuncții neurourologice. Infertilitatea şi tulburările sexuale reprezintă alte consecințe frecvente ale acestei infecții virale.

2. Implicațiile SIDA asupra neoplaziilor urogenitale

a. Cancerul testicular

Atât tumorile seminomatoase, cât şi cele nonseminomatoase sunt foarte frecvente la bolnavii cu infecție HIV. Comparând epidemiologia cancerelor testiculare cu cea a bolii Hodgkin, a cărei relație cu infecția cu virusul Epstein-Barr este bine stabilită, s-au

descoperit nivele crescute de anticorpi EBV (în 80% din cazuri) în cancerele testiculare, comparate cu numai 20% pe loturi martor.

Prezenţa numeroaselor adenopatii de origine inflamatorie poate fi cauza unei evaluări incorecte a acestor bolnavi. În condiţiile normalităţii markerilor tumorali mulţi autori recomandă limfadenectomie limitată sau biopsie percutană.

b. Limfoamele cu interesare urogenitală

Circa 4% dintre bolnavi dezvoltă limfoame care reprezintă ca frecvenţă cel de-al doilea tip de cancer în SIDA, după sindromul Kaposi. Este descris un limfom non-hodgkinian a cărui localizare este de multe ori atipică (exemplu - la nivel genitourinar).

Au fost descrise cazuri cu insuficienţă renală cronică cu anurie, dar fără hidronefroză la bolnavii cu SIDA, ca primă manifestare a limfomului. S-au descris chiar şi cazuri cu limfom testicular primitiv.

c. Sindromul Kaposi reprezintă o manifestare urologică frecventă a SIDA care poate afecta 20% dintre bolnavi. S-au găsit leziuni sarcomatoase în glandele suprarenale, prostată, vezicule seminale, vezica urinară şi penis. De obicei leziunile sunt superficiale, dar pot fi şi infiltrative, cu simptomatologie ce include disurie, edem şi creşterea în dimensiuni a zonei afectate. Leziunile peniene mici şi izolate pot fi excizate chirurgical, iar leziunile mari beneficiază de radioterapie locală. Iradierea externă cu 180-300 Gy/zi, 10 zile, realizează rezultate foarte bune. Terapia cu LASER sau administrarea de alfa-interferon sunt deja utilizate cu succes. Când boala este diseminată poate fi utilizată chimioterapia.

d. Infecţiile urinare sunt relativ rare (circa 10% dintre bolnavi). Episoadele de bacteriurie sunt proporţionale cu scăderea limfocitelor CD4+. Germenii mai frecvent întâlniţi sunt: Escherichia Coli, Klebsiella, fiind prezenţi şi Candida, Salmonella, Serrattia sau Citomegalovirusul.

e. Afectarea veziculelor seminale şi a prostatei

Orhiepididimita este foarte frecventă la bolnavii sero-pozitivi, fiind de cele mai multe ori rezistentă la tratament, cu evoluţie către abcedare, necesitând orhiectomie. Prostatita şi abcesele prostatice sunt frecvente la bolnavii cu SIDA. Au fost izolate microorganisme mai puţin frecvente la aceşti bolnavi: Haemophillus Parainfluenzae, Hystoplasma capsulatum, criptococoză.

f. Infecţiile oportuniste fungice cu Candida, Torulopsis, Aspergillus, Cryptococcus, Hystoplasma şi Coccidioides sunt frecvent letale, chiar cu tratament adecvat. Profilaxia îndelungată poate creşte rata supravieţuirilor. Antifungicele pe cale generală sunt utilizate cu rezultate bune: Amfotericină B, Miconazol, Ketoconazol, Fluconazol. Calea de transmisie renală este cel mai frecvent hematogenă (focar în tractul gastro-intestinal sau la nivelul unui cateter venos), dar poate fi şi canaliculară. Pielonefrita fungică se caracterizează prin abcese multiple la nivelul cortexului renal, necroză papilară. Uropatia obstructivă este caracterizată prin prezenţa unor mase fungice. Nefrostomia percutană face posibilă administrarea locală de Amfotericină B în doze mari, evitând toxicitatea sistemică deosebită a drogului.

Afectarea renală în **aspergiloză** este prezentă în 15% din cazuri. Tratament: Amfotericină şi Ketoconazol.

Criptococoza, de obicei limitată la nivel pulmonar, poate disemina în special în sistemul nervos central; interesarea renală este foarte frecventă (50%). S-au mai descris localizări prostatice la 25% din bolnavi.

g. Tuberculoza uro-genitală este frecventă la bolnavii cu SIDA. Manifestările extrapulmonare sunt prezente la circa 70% din bolnavi. În ciuda extinderii rapide a bolii datorită imunodepresiei răspunde la tratamentul clasic. Mycobacterium avium complex induce la bolnavii cu SIDA un sindrom de tuberculoză comună, a cărui manifestare pulmonară este mai puţin evidentă, dar la care diseminarea este mai dramatică, asociată cu manifestări sistemice intense.

h. Bolile cu transmisie sexuală sunt proporţionale cu frecvenţa existenţei infecţiei cu HIV. Prezenţa ulceraţiilor genitale reprezintă un important factor de risc al posibilităţii

contactării HIV (riscul este de 30 de ori mai mare faţă de populaţia sănătoasă). Există descrisă o asociere aparte cu: sifilisul, condiloma acuminata, molluscum contagiosum, herpesul genital, balanitele fungice, infecţiile cu trichomonas sau gonoreea.

i. Hematuria microscopică este frecvent întâlnită la bolnavii cu SIDA (în multe cazuri acestă posibilă etiologie nu este luată în consideraţie. De când a început să fie studiată infecţia HIV cu implicaţii genito-urinare, în Africa a fost descrisă o nouă cistită interstiţială. Aspectul clinic implică prezenţa hematuriei micro- şi macroscopice, polachiurie dureroasă, dureri pelvine persistente. La cistoscopie se constată o mucoasă uniform congestionată fără ulceraţii sau micşorarea capacităţii vezicale (histopatologic aspect de "interstitial cystitis like" fără mast-cells).

j. Manifestări neuro-urologice

Afectarea sistemului nervos central prin diseminarea infecţiei HIV poate duce la apariţia hipo- sau areflexiei vezicale, fie la retenţie de urină, fie la incontinenţă urinară, fie la disinergie vezico-sfincteriană. Cateterizarea intermitentă poate fi o soluţie, precum şi utilizarea agenţilor anticolinergici sau a alfa-blocanţilor.

H. TUBERCULOZA UROGENITALĂ

1. Etiopatogenie

Tuberculoza urogenitală reprezintă difuzarea infecţiei tuberculoase în întreg aparatul urogenital. Se descriu două stadii:

- **de maturizare:** parenchim renal, parenchim prostatic, parenchim uterin;
- **de difuziune şi amplificare** - căi excretorii - calice - meat uretral, genital, canale ejaculatoare, testicul.

Este o infecţie specifică şi cuprinde totalitatea leziunilor tuberculoase localizate la nivelul aparatelor urinar şi genital, masculin şi feminin.

Agentul etiologic este reprezentat de Mycobacterium tuberculosis (vezi Bacteriologia ITU).

Tipuri patogene pentru om Mycobacterium tuberculosis hominis
Mycobacterium tuberculosis bovis (bovin)
Mycobacterium tuberculosis avium (al păsărilor)
Mycobacterium tuberculosis muris (al şoarecilor)

Infecţia tuberculoasă poate pătrunde în organism prin următoarele **porţi de intrare**:
- respiratorie: prin aerul bacilifer inspirat (95%);
- digestivă: în special la cei care ingeră lapte nefiert de la vaci tuberculoase (3%);
- cutanată: în special la cei care lucrează în laboratoare cu bacili tuberculoşi (1,5%);
- genitală (extrem de rară, incert demonstrată).

Pe cale sanguină se produc diseminări bacilare - bacilemie. Afectarea organelor se produce în ordinea următoare: meninge (primul), pleură, peritoneu, ganglioni (adenopatie tuberculoasă), osteoartrite (morbul lui Pott), iar tardiv apar modificări oculare, suprarenale, renale şi genitale. Perioada de inoculare variază între 2 şi 20 de ani. Inocularea renală este totdeauna bilaterală, dar boala se manifestă unilateral.

Mecanismul intim al infecţiei tuberculoase

Bacilii Koch trec prin glomerul lăsându-l intact (nu există glomerulită tuberculoasă), apoi afectează tubul contort proximal, determinând foliculi TBC (leziune microscopică). Foliculul reprezintă reacţia celulară la prezenţa bacilului tuberculos şi este format din 3 straturi concentrice:

- în centru, celulele gigante Langhans, multinucleate, bazofile, care conţin în protoplasmă bacili acid-alcoolo-rezistenţi;
- în jurul acestora, celule epitelioide ce iau naştere din sistemul reticulo-endotelial (macrofage);
- la periferie, celule mononucleate (monocite, limfocite).

Această leziune poate evolua diferit spre:
- vindecare spontană prin fibroză, hialinoză, calcifiere;
- granulaţii care reprezintă primele leziuni macroscopice, caracteristice tuberculozei miliare (localizată în corticală şi subcorticală);

- tuberculi (diferite mărimi) care pot fi cruzi, închistaţi sau cazeificaţi;
- cavernă.

● Tuberculii cazeificaţi prin efracţia peretelui tubului contort proximal pot determina eliminarea cazeumului în lumen şi apoi până la nivelul tubilor colectori Bellini. La acest nivel apar leziuni minore ulcerative care apoi se extind în "pată de ulei" la calice (area cribrosa), unde pot apărea ulterior ulceraţii cu necroza întregii piramide. Această fază este asimptomatică, fiind numită **faza parenchimatoasă** (închisă) sau **faza de infiltraţie corticală**. Evoluţia acesteia este spre vindecare sau spre formă agresivă (atunci boala se unilateralizează). Evoluţia poate dura ani de zile până la apariţia semnelor clinice.

● Primul semn al tuberculozei urinare este eliminarea intermitentă de bacili Koch prin urină. Odată cu acest semn începe **faza excretorie** (deschisă), care constă în difuzarea infecţiei bacilare spre calicele renale, bazinet, uretere, vezică urinară, uretră, prostată, vezicule seminale, epididim, conform principiului lui Cayla: descendent cu fluxul urinar şi ascendent cu fluxul spermatic (la nivelul răscrucii urogenitale reprezentată de prostată). Tuberculoza genitală poate apare şi direct în faza de bacilemie.

Concluzii:

- TBC renală este secundară celei pulmonare (niciodată rinichiul nu este poartă de intrare);
- însămânţarea este hematogenă bilaterală şi apoi se unilateralizează;
- leziunea se întinde în parenchim ca pata de ulei spre căile excretorii;
- există o unitate patogenică între tuberculoza renală şi cea genitală.

Tuberculoza urogenitală este foarte gravă datorită faptului că ea distruge ţesutul renal sau calea urinară prin:

- necroză cu cazeificare:
- reconstrucţie locală (reprezentată de scleroză, calcificare).

Calea de răspândire a leziunilor tuberculoase în aparatul urogenital poate fi:

- hematogenă;
- canaliculară (prin contiguitate);
- limfatică (submucoasă).

2. Evoluţia tuberculozei renale - cuprinde 2 faze:

a. Faza parenchimatoasă închisă (Dossot) sau iniţială, care reprezintă debutul bolii, cu leziuni ale parenchimului, care nu comunică cu calicele.

Manifestările clinice sunt minime: deficit ponderal, astenie, subfebrilitate, uneori proteinurie, iar bacilii Koch în urină şi piuria acidă sunt de cele mai multe ori absente (există şi fenomenul de eliminare a BK în urină chiar în această fază, proces numit expectoraţie nefronică Boeckel). Plecând de la această constatare Couvelaire a considerat că diagnosticul se poate pune şi pe prezenţa unui singur bacil Koch în urină!

b. Faza de tuberculoză renală deschisă apare atunci când leziunile iniţiale se deschid în calice şi determină debutul clinic al bolii. În această fază sunt prezente BK în urină şi piuria acidă.

Termenul de "fază iniţial chirurgicală" datează din perioada când tuberculostaticele nu erau cunoscute, practicându-se nefrectomia precoce ca unică modalitate terapeutică.

3. Infectarea pe cale hematogenă a aparatului urinar este bilaterală şi determină o dublă asimetrie:

- în acelaşi rinichi coexistă leziuni de vârste diferite (asimetrie diacronică);
- leziunile de vârstă diferită afectează ambii rinichi (asimetrie sincronă). Se poate vorbi de o adevărată asimetrie temporo-spaţială a leziunilor TBC în aparatul uro-genital.

În funcţie de această asimetrie se conduce terapia antituberculoasă, cunoscându-se şi tendinţa bolii de a se unilateraliza.

Tuberculoza urinară nu este o boală de organ, ci boală de aparat, afectând atât rinichiul, cât şi căile urinare şi/sau genitale. Bacilul tuberculos pătrunde la nivelul rinichiului, unde realizează leziunea pivot.

4. Leziuni tuberculoase la nivelul aparatului urinar şi genital masculin

a. Aspecte histopatologice şi anatomo-clinice

(1) Leziuni renale

Prin confluarea foliculilor tuberculoşi microscopici iau naştere **leziunile macroscopice** reprezentate de granulaţii şi tuberculi de diverse mărimi.

Secţiunea rinichiului afectat evidenţiază zone de scleroză, granulaţii sau tuberculoame reprezentate de tuberculi cruzi, necazeificaţi sau tuberculi calcificaţi şi caverne rezultate prin necroza de cazeificare (leziuni de vârstă diferită).

Cavernele pot evolua spre:

- calcificare;
- fluidificare (caverna se transformă în pungă cu lichid clar cu densitate mare de germeni);
- evacuare, determinând o cavitate restantă.

Evoluţia tuberculozei renale poate determina transformarea rinichiului într-o pungă purulentă bacilară - aşa numita pionefroză tuberculoasă.

Rinichiul mastic este o formă ulcero-cazeoasă în care parenchimul şi cavităţile sunt înlocuite de substanţa mastic, care este o masă amorfă, păstoasă, albicioasă, asemănătoare cu chitul, constituită din ţesuturi necrozate, leucocite alterate impregnate cu săruri fosfo-calcice.

Tuberculomul renal este o formă de tuberculoză fibro-cazeoasă de dimensiuni variabile, localizată la unul din poli. În centru prezintă un conţinut cazeos, fiind înconjurat la periferie de o capsulă fibroasă densă care uneori poate fi multistratificată.

Procesele de fibroză şi scleroză determină micşorarea dimensiunilor rinichiului cu alterarea parenchimului şi a funcţiei renale, apărând rinichiul sclero-atrofic tuberculos.

Pătrunderea BK în căile urinare la nivelul sistemului pielo-caliceal determină apariţia de:

- ulceraţii (ulceraţia papilo-caliceală este caracteristică);
- comunicări ale cavernelor cu calicele;
- dilataţii caliceale (hidrocalice) prin stenoze consecutive cicatrizării;
- amputaţia calicelor prin cicatrici stenozante până la obstrucţie totală;
- leziuni retractile ale bazinetului care determină un aspect ratatinat;
- reacţie a ţesutului conjunctiv grăsos, care în funcţie de localizare determină:
  - perinefrită tuberculoasă;
  - peripielită tuberculoasă;
  - periureterită tuberculoasă.

(2) Leziunile ureterale

Leziunile tuberculoase la nivelul ureterului sunt reprezentate de:

- leziuni exsudative imprecis delimitate, cu aspect de inflamaţie nespecifică;
- granulaţii;
- ulceraţii.

Evoluţia lor determină apariţia ureteritelor terminale juxtavezicale şi intramurale pe unul sau ambele uretere, stenoze bipolare în zona joncţiunii pielo-ureterale, la nivelul ureterului terminal. Poate fi afectat ureterul în întregime, care apare ca un cordon gros cu lumen subţire, nefuncţional prin panureterită.

Stenozele ureterale multiple determină urografic apariţia ureterului moniliform segmentar sau pe toată lungimea.

Obstrucţia consecutivă stenozei ureterale determină scleroatrofie renală sau pionefroză, impunând nefrectomia.

În stadiile iniţiale ureterul poate fi paralizat de toxinele bacilare, evidenţiindu-se la UIV cu lumen larg pe tot traiectul, hipoton şi hipoperistaltic.

(3) Leziunile vezicale

Leziunile mucoasei vezicale se obiectivează la examenul cistoscopic şi sunt reprezentate de:

- leziuni exsudative cu aspect nespecific, dar cu topografie specifică (domul vezical, zonele din jurul orificiilor ureterale şi colul vezical) acolo unde contactul urinii bacilifere cu mucoasa vezicală este mai prelungit;

- granulaţii tuberculoase;
- ulceraţii;
- alte leziuni nespecifice:
  - sufuziuni sanguine;
  - pseudopolipi inflamatori;
  - incrustaţii calcare.

Leziunile prezintă **localizări de elecţie** în zonele periorificiale, la nivelul calotei şi colului vezical. Procesul inflamator specific realizează prinderea succesivă a straturilor peretelui vezical, segmentar sau în totalitate, determinând modificarea formei vezicii şi diminuarea capacităţii acesteia.

Iniţial, contracţia spastică a detrusorului datorită leziunilor mucoasei duce la scăderea volumului vezicii, care apare rotundă pe cistografie. Ulterior, apare **asimetria vezicii** prin retracţie scleroasă de partea bolnavă, datorită miozitei tuberculoase parcelare (cistită parţială).

Extinderea procesului de scleroză la nivelul întregii vezici duce la apariţia **vezicii mici tuberculoase.**

Stenozele la nivelul colului vezical determină apariţia unei vezici de dimensiuni mari. Când leziunea prinde ureterul terminal şi retractă cornul vezical apare **vezica "în crosă de hochei".** Apariţia încrustaţiilor calcare în peretele vezical determină **vezica marmorată.** Procesul sclerogen reparator la nivelul ureterului terminal determină fie stenoza acestuia, fie întredeschiderea lui, favorizând refluxul vezico-ureteral.

(4) Leziunile prostatei

Tuberculoza prostatică debutează prin **granulaţii periacinoase** care confluează, formând noduli ce se cazeifică şi se elimină în uretră, determinând **caverne** prostatice. Scleroza de vindecare determină apariţia unei prostate dure cu noduli prostatici într-unul sau ambii lobi şi caverne prostatice. O asemenea prostatită TBC poate simula un adenocarcinom prostatic. Pot apărea **fistule** în perineu sau în vezica urinară.

(5) Leziunile veziculelor seminale şi canalelor deferente

La nivelul veziculelor seminale infecţia tuberculoasă determină apariţia de leziuni exsudative, granulaţii şi ulceraţii.

Hidropsul vezicular apare după prinderea canalului ejaculator cu vezicule mari, de stază, cu conţinut cazeos, uneori calcificat.

Prin propagare limfatică apar **periveziculitele** sau **periprostatiele** cu abcese reci sau flegmoane şi posibile fistulizări perineale sau peritoneale.

În cazul hidropsului vezicular, veziculele seminale sunt palpabile la tuşeul rectal.

Leziunile canalului deferent determină obturarea acestuia prin deferentita specifică. La palpare deferentul apare îngroşat fie uniform, fie neuniform cu aspect "în mătănii" (canal deferent moniliform). De menţionat că în tuberculoza genitală, dintre elementele funiculului spermatic este afectat doar canalul deferent (deferentită), pe când în funiculita din infecţii nespecifice sunt prinse toate structurile funiculului.

(6) Leziunile epididimului

Tuberculoza epididimară reprezintă localizarea genitală cea mai frecventă şi apare iniţial ca **nodul epididimar (tuberculom)** al cozii epididimului (globus minor) sau ca **noduli polari epididimari** (ai capului şi cozii epididimului - globus minor şi globus major) şi ulterior epididimita poate evolua în "coamă de cască", procesul tuberculos cuprinzând întreg epididimul. Uneori apare epididimita "în balanţă".

Epididimita poate fistuliza testicular sau în tegumentul scrotal.

(7) Leziunile testiculului

Leziunile testiculului sunt mai rare, localizarea leziunilor fiind la nivelul rete testis. Rar există tuberculoame în testicul. Uneori tuberculoza epididimară poate mima orhiepididimita acută nespecifică (orhiepididimita acută TBC- Reclus).

Tuberculoza vaginalei testiculare determină apariţia de granulaţii miliare pe faţa internă a seroasei şi hidrocel satelit.

(8) Leziunile uretrei

Sunt reprezentate de leziuni exsudative, foliculi şi granulaţii. Pot apărea stricturi uretrale, periuretrite tuberculoase şi fistule uretrale ce pot determina chiar perineul "în stropitoare".

b. Manifestarea clinică a tuberculozei urinare şi genitale masculine

Simptomatologia în tuberculoza urogenitală este:

- săracă, oligosimptomatică;
- simptome generale de impregnaţie bacilară (inapetenţă, subfrebilitate, transpiraţii nocturne);
- faza parenchimatoasă: asimptomatică, UIV normală, BK în urină (expectoraţie nefronică ca semn diagnostic de tuberculoză urogenitală), umoral (anemie, leucocitoză cu limfocitoză, IDR pozitiv, VSH crescută);
- aspect urologic: senzaţie de apărare, dureri spontane şi nocturne.

Manifestările clinice în tuberculoza urogenitală variază în funcţie de fază (parenchimatoasă - închisă sau deschisă) şi cuprinde manifestări generale şi locale.

Tuberculoza urogenitală poate fi suspectată clinic în următoarele situaţii:

- hematurie microscopică sau macroscopică;
- cistită cronică rebelă la tratament;
- identificarea piuriei acide amicrobiene;
- epididimită bilaterală în balanţă;
- indurarea prostatei sau apariţia de noduli prostatici;
- îngroşarea uneia sau a ambelor vezicule seminale;
- deferentită cronică (deferent moniliform).

● **În faza de debut real a tuberculozei,** simptomatologia urinară este nulă sau foarte discretă. Anamneza relevă, în unele cazuri, prezenţa tuberculozei pulmonare în antecedente.

Sunt prezente **simptomele generale** ale impregnaţiei bacilare: astenie, inapetenţă, scădere ponderală, subfebrilitate, transpiraţii nocturne, scăderea randamentului fizic şi intelectual, uşoară jenă lombară. Urina nu este modificată. Foarte rar poate apărea proteinurie (necaracteristică tuberculozei), iar frotiul şi inocularea pe medii speciale de cultură sau cobai nu evidenţiază bacilul Koch.

Sindromul umoral constă în apariţia leucocitozei cu limfocitoză, monocite crescute, VSH crescută, modificarea imunoelectroforezei şi IDR pozitiv la tuberculină.

Examenul repetat al sedimentului urinar poate arăta intermitent leucociturie şi/sau hematurie microscopică într-o urină acidă. În mod excepţional poate fi evidenţiat bacilul Koch în urină (trecerea tuberculozei renale din faza închisă - parenchimatoasă în fază deschisă).

● **În tuberculoza renală deschisă în căile excretorii**, care constituie faza de debut clinic al bolii, pe lângă manifestările generale, apar şi modificări locale la nivelul aparatului urinar exprimate clinic.

Manifestările specifice constau în:

- polachiurie predominant nocturnă, chinuitoare, cu frecvenţă crescută, simulând incontinenţa urinară;
- durere hipogastrică premicţională datorită vezicii inflamate, ulcerate, care se contractă dureros la cantităţi mici de urină;
- dureri micţionale şi postmicţionale cu caracter de arsură de-a lungul tractului uretral;
- dureri lombare;
- piuria acidă amicrobiană;
- hematuria microscopică şi rar macroscopică corespunde leziunilor active. Apariţia hematuriei totale iniţiale "hemoptizia renală de debut" asociată cu evidenţierea bacilului în urină stabileşte diagnosticul;
- baciluria urmată de evidenţierea agentului patogen pe frotiu, mediu de cultură sau inocularea la cobai reprezintă elementul esenţial în diagnosticul pozitiv al tuberculozei.
- proteinuria poate constitui un semn precoce de tuberculoză renală. **Piuria cu pH acid**

al urinei este un element caracteristic datorat faptului că bacilul Koch menţine pH-ul acid prin consumul de cationi în metabolismul propriu.

Diagnosticul de certitudine al tuberculozei urinare se afirmă numai după evidenţierea BK pe mediu de cultură specific.

5. Forme clinice ale tuberculozei renale deschise

a. Cistită TBC - responsabilă de 75% din manifestările clinice:

- piurie moderată; urină palidă, mată, luciul pierdut, piocite degradate, reacţie acidă, albuminurie, floră aerobă pentru medii obişnuite;
- polachiurie (prin spasm şi iritrare a detrusorului): diurnă şi nocturnă;
- nicturie;
- dureri hipogastrice, nu foarte intense;
- tenesme vezicale.

b. Forma hematurică (microscopică întotdeauna)

- totală sau iniţială (începutul TBC), hemoptizie renală Boeckel - în faza parenchimatoasă;
- piohematurie (de obicei);
- uneori e violentă (masivă).

c. Forma cu albuminurie (sindrom nefrotic) apare când predomină infiltratele cazeoase. Poate fi un semn precoce.

d. Forma dureroasă

- prin distensie, hiperpresiune;
- dureri lombare continue;
- uneori aspect de colică renală.

e. Forma pseudotumorală

- rinichi mare;
- infiltraţia TBC devine şi perineală;
- aderentă;
- dureroasă.

f. Forma febrilă cu febră, frisoane, piurie, urină tulbure, debit mare urinar.

g. Forma pionefrotică cu distrugere generală a căilor, parenchimului şi atmosferei perirenale.

h. Forme clinice asociate

- cu **litiaza** datorită aportului de calciu, care determină apariţia de concreţiuni calcare;
- cu **hipertensiune arterială**. Datorită compresiunii pe vasele mari se eliberează renină care va antrena creşterea tensiunii arteriale. HTA poate să mai apară şi din cauza leziunilor sechelare de scleroză sau lipomatoză preexistente, la care se asociază prezenţa tuberculozei. Micşorarea rinichiului datorată leziunilor tuberculoase duce şi ea la HTA renoprivă (fenomen Goldblatt intrarenal).
- cu **insuficienţă renală cronică** (uremie) tradusă prin distrugerea rinichiului de partea opusă prin stenoza orificiilor ureterale (boala orificiilor ureterale descrisă de Couvelaire ca fiind maladia orificială a vezicii mici tuberculoase).
- cu **anomalii**: rinichi în potcoavă, rinichi polichistic.

6. Investigaţii paraclinice

a. Examenele de laborator sunt reprezentate de:

- hemogramă - eventuala anemie din IRC; leucocitoză cu limfocitoză şi monocitoză;
- ureea şi creatinina serică sunt crescute în insuficienţa renală;
- VSH crescută;
- urocultură sterilă, dar uneori pot fi şi germeni asociaţi (în special colibacilul);
- **sumarul de urină** care arată:
  - pH acid;
  - leucociturie micro- sau macroscopică;
  - hematurie micro- sau macroscopică;
  - proteinurie;

- **baciloscopia urinei**, produselor patologice din fistula lombară şi perirenală, lichidului din hidrocel cu coloraţie Ziehl Nielsen şi însămânţarea pe medii de cultură Löewenstein-Jensen. Aceasta trebuie repetată zilnic de cel puţin 3 ori deoarece eliminările de germeni sunt intermitente şi paucibacilare. Se utilizează urina de dimineaţă sau cea de 24 de ore colectată în vase sterile. Repetarea examenului este necesară în cazul piuriei acide, dacă bacilul Koch nu a fost depistat.

Evidenţierea bacilului Koch se obţine prin mai multe metode:

- examenul microscopic al produsului patologic proaspăt recoltat cu coloraţie Ziehl-Nielsen, pe centrifugat de urină, lichid din hidrocel, puroi. Oferă diagnostic de orientare şi nu de certitudine;
- cultura pe medii speciale Löwenstein-Jensen, Petragnani, Ogawa, Duros, Youmans stabileşte diagnosticul de certitudine;
- inocularea la cobai este utilizată ca un examen complementar de certitudine. Astfel injectarea în:
  - mamelă determină mastită tuberculoasă la 3 zile;
  - ganglionii limfatici determină limfangită tuberculoasă la 7 zile;
  - cavitatea peritoneală determină peritonită tuberculoasă la 40 zile.

Pentru o certitudine în diagnostic rezultatele trebuie urmărite cel puţin 6 luni.

b. Examenele imagistice sunt reprezentate de:

● **Radiografia renovezicală simplă** evidenţiază calcificările la nivelul aparatului urinar. Se pot evidenţia leziuni tuberculoase osoase (tuberculoză vertebrală), ganglionare (calcificări ganglionare). Pot apărea modificări de volum, formă şi contur ale rinichilor, evidenţiindu-se hidronefroza prin obstacol stenozant la nivelul joncţiunii ureteropielice sau ureterului sau rinichi unic scleroatrofic.

Transformarea cazeumului în mastic determină obiectivarea rinichiului mastic ca imagine semiradioopacă a ariei renale.

● **Urografia intravenoasă** apreciază funcţia renală prin intermediul secreţiei şi excreţiei renale a substanţei de contrast apreciate prin testul Ravassini (apariţia substanţei de contrast) şi Lichtenberg (intensitatea substanţei de contrast).

- în tuberculoza renală afectarea funcţiei secretorii este precoce, secreţia slabă unilaterală indicând leziuni ce afectează peste 1/3 din parenchimul renal;
- rinichiul nefuncţional urografic arată distrugerea parenchimului renal fie prin scleroatrofie, fie prin stenoză ureterală cu hidronefroză secundară. În acest caz, pentru precizarea diagnosticului sunt necesare pielografie descendentă sau ureteropielografie retrogradă dacă starea vezicii şi a ureterului permit;
- stenozele joncţiunii ureteropielice sau ale ureterului pot determina hidronefroză;
- afectarea tijei caliceale determină calicectazia cu calice dilatat "în petală de floare" sau "amforă" sau o stenoză a calicelui cu hidrocalicoză sau amputaţia acestuia (imagine de "floare ofilită");
- semnul radiologic incipient în tuberculoza urinară deschisă este ulceraţia papilară cu papila "în rozătură de molie". Calicele şi bazinetul pot avea contururi neregulate şi estompate datorită ulceraţiilor şi retracţiilor scleroase. Aspectul neomogen al calicelor şi bazinetului poate fi dat de prezenţa cazeumului;
- imaginea clasică "în floare de margaretă" apare când procesul de distrucţie a parenchimului este asociat cu stenoză incompletă de calice. Stenoza completă determină "calicele în spini";
- caverna deschisă apare ca o cavitate neregulată, estompată care comunică cu calicele.
- leziunile ureterului apar la urografie ca dilataţii deasupra stenozelor. Hidroureterul apare în stenoza joasă, iar în cazul stenozelor multiple - ureterul moniliform;
- cistografia urografică arată modificările vezicii tuberculoase. În scleroza de col vezica este mare, rotundă. Când mucoasa vezicală este iritată, apare vezica mică funcţională cu contur crenelat;

- vezica poate apărea asimetrică datorită contracţiilor segmentare determinate de cistita segmentară, determinând semnul Freudenberg prin retracţia hemivezicii spre rinichiul bolnav;
- semnul Constantinescu arată opacifierea mai slabă a vezicii de partea rinichiului afectat;
- semnul Musiani sau vezica "în crosă" este determinat de uretrita retractilă ce tracţionează cornul vezical;
- poate apărea vezica mică tuberculoasă prin pancistita ce determină scăderea importantă a capacităţii vezicale sau vezica uretrală, observându-se vezica mică cu uretră posterioară dilatată pe clişeul micţional.

● **Uretrografia micţională** sau cea **retrogradă** obiectivează cavernele prostatice cu comunicări uretrale, stricturi şi dilataţii uretrale şi reflux al substanţei de contrast în canalele ejaculatorii spre veziculele seminale. **Deferento-veziculografia** obiectivează leziunile canalului deferent şi ale veziculelor seminale.

● **Scintigrama renală** este utilă în cazul rinichiului nefuncţional urografic pentru aprecierea funcţiei renale.

● **Tomografia computerizată** şi **rezonanţa magnetică** arată cavernele pline sau deterjate, tuberculoamele (diagnostic diferenţial cu tumorile renale polare), pionefroza, perinefritele etc.

● **Ecografia** obiectivează complicaţiile evolutive ale tuberculozei.

c. Investigaţii endoscopice:

Cistoscopia furnizează informaţii asupra leziunilor vezicale ale uroteliului care prin topografia şi aspectul lor sugerează diagnosticul de tuberculoză.

Uretroscopia evidenţiază leziunile uretrale evolutive sau stricturile şi fistulele uretrale tuberculoase.

Uretero-pieloscopia a intrat mai recent în explorarea endoscopică a tuberculozei urinare, dar a evidenţiat aceleaşi leziuni ca şi cele descrise anterior.

7. Tratamentul tuberculozei urogenitale

a. Tratamentul medical cuprinde măsuri terapeutice nespecifice şi specifice.

(1) Tratamentul nespecific constă în regim alimentar hipercaloric, vitaminizare, repaus fizic.

(2) Tratamentul specific este medicamentos şi constă în utilizarea unei scheme terapeutice care trebuie să respecte mai multe principii:

- se vor utiliza asociaţii chimioterapice pentru a întârzia rezistenţa BK la tuberculostatice;
- chimioterapicele vor fi alese în funcţie de sensibilitatea germenului;
- tratamentul va fi continuu şi prelungit şi în doze corespunzătoare deoarece se ştie că bacilii tuberculoşi se află atât extracelular, cât şi intracelular, multiplicarea lor este lentă, numărul lor este mai redus.

Medicamentele antituberculoase sunt reprezentate de:

● **Hidrazida acidului nicotinic (izoniazida)** are efect tuberculostatic şi tuberculocid, atacând atât formele intracelulare, cât şi pe cele extracelulare. Reacţiile adverse sunt reprezentate de polinevrite şi hepatotoxicitate. Se administrează în doză de 10 mg/kg/zi sub formă injectabilă în primele 30 de zile şi sub formă orală (cp de 50 sau 100 mg) pentru tratamentul de întreţinere. Prevenirea efectelor adverse se realizează prin administrare de vitamină B_6.

● **Rifampicina (Sinerdol, Rifadine, Rimactane)** este foarte activă faţă de mycobacterii şi are acţiune bactericidă, fiind activă asupra germenilor extra şi intracelulari. Efectele adverse sunt reprezentate de hepato şi nefrotoxicitate. Se administrează în doze de 600 mg/zi (1 cp are 150 mg). Administrarea intermitentă de Rifampicină poate determina formarea de anticorpi anti-rifampicină. La reluarea tratamentului este posibilă apariţia fenomenelor imunoalergice de tip anafilactic, putând determina NTIAc şi IRA.

● **Etambutolul (Sural, Symtomen)** are acţiune tuberculostatică atât faţă de germenii extra- , cât şi faţă de cei intracelulari. Este administrat în doză de 800-1200 mg/zi (1cp. are 250 mg). Efectele adverse sunt reprezentate de nevrita optică şi hepatotoxicitate.

Această asociere Hidrazidă-Rifampicină-Etambutol este frecvent utilizată în tratamentul de atac.

● **Streptomicina (Streptomycin)** este un aminoglicozid cu acţiune tuberculostatică şi bactericidă. Este rar utilizat datorită inducerii vindecării cu scleroză şi a reacţiilor adverse reprezentate de ototoxicitate şi nefrotoxicitate. Se administrează injectabil i.m. în doză de 1 g/zi.

● **Pirazinamida (Pirilene, Pyrafat):** acţiune bactericidă; se administrează în doză de 1g/zi şi are ca reacţie adversă hepatotoxicitatea.

● **Cicloserină (Cycloserine)** este un antibiotic activ faţă de bacilul tuberculos prin alterarea peretelui bacterian. Se administrează rar deoarece are efecte toxice şi tulburări neuropsihice.

● **Alte tuberculostatice** mai rar utilizate: Acidul paraaminosalicilic, Capreomicina, Etionamida, Viomicina. Acestea sunt utilizate în cazul rezistenţei la medicamentele de primă linie.

Tratamentul tuberculozei renale la noi în ţară se întinde pe o durată de 2 ani şi are 3 etape:

● **tratament de atac** cu durata de 1- 3 luni, ce include asocierea Hidrazidă (în perfuzie în prima lună) - Rifampicină - Etambutol în regim 7/7;

● **tratament de întreţinere** ce durează 6 luni şi include asocierile Hidrazidă-Rifampicină, Hidrazidă-Etambutol, Hidrazidă-Streptomicină în regim 3/7 sau 2/7;

● **tratament de consolidare** cu durata de 3-6 luni şi care utilizează Hidrazida sau un alt chimioterapic antituberculos.

Există şi scheme scurte de 6, 9, 12 luni (Gow) utilizate în special în Anglia.

Criteriile de apreciere ale rezultatelor tratamentului chimioterapic sunt:

- ameliorarea stării generale a bolnavului;
- normalizarea hemogramei;
- scăderea VSH-ului;
- scăderea leucocituriei;
- ameliorarea simptomelor urinare;
- baciloscopia urinei devine negativă după 3 luni de tratament;
- urografia arată regresia sau stabilizarea leziunilor.

În faza de întreţinere, aprecierea eficacităţii se realizează din 3 în 3 luni, iar în primul trimestru examenul sumar de urină se repetă lunar împreună cu baciloscopia urinii. Deoarece nu există vindecare anatomică a leziunilor şi pericolul recăderilor persistă, este necesar tratamentul de consolidare şi dispensarizarea ulterioară a bolnavului cel puţin 5 ani.

În leziunile reversibile poate fi utilizat cortizonul (20 mg/zi Prednison timp de 30 zile) mai ales în miozitele tuberculoase (ureterale şi vezicale).

Examenul radiologic pentru aprecierea eficacităţii tratamentului se efectuează lunar în primul trimestru şi trimestrial în primul an.

b. Tratamentul chirurgical este complementar şi depinde de gravitatea leziunilor.

Tratamentul chirurgical poate fi:

(1) conservator (plastic şi reconstructiv);

(2) radical, extirpând organul distrus morfo-funcţional.

În cazul tuberculozei renale, tratamentul chirurgical conservator va fi precedat de chimioterapie antituberculoasă (cel puţin 7 zile); tratamentul se va menţine intraoperator (datorită riscului diseminării bacilare) şi se va continua postoperator.

Alternativele chirurgiei conservatoare:

- nefrectomia parţială se aplică în cazurile leziunilor polare bine delimitate cu cale urinară indemnă;
- cavernotomia (speleotomia) constă în evacuarea conţinutului cavernei sau a pungii clare completată cu plombarea cavităţii cu tuberculostatice (se aplică în tuberculoamele unice fără alte leziuni renale);
- în cazul hidronefrozei prin stenoză tuberculoasă a joncţiunii ureteropielice se poate efectua pieloplastie (cu rezecţia segmentului afectat);
- în cazul hidronefrozei prin stenoză tuberculoasă a joncţiunii ureteropielice şi a ureterului lombar superior se poate efectua ureterocalicostomie inferioară;
- stenoza ureterului terminal cu uretero-hidronefroză în amonte (mai ales pe rinichi unic) necesită reimplantarea ureterului în vezica urinară (uretero-cisto-neostomie) sau

chiar înlocuirea întregului ureter prin plastie cu ansă ileală sau segment colic (ureteroileoplastie sau ureterocoloplastie). Aceste tipuri de operaţii sunt azi foarte rar utilizate datorită procedeelor moderne de dilataţie şi protezare internă a căii urinare superioare;

- când parenchimul renal este funcţional şi nu poate fi restaurată calea urinară superioară, este indicată nefrostomia;

- în cazul leziunilor tuberculoase vezicale cu afectarea colului vezical este necesară rezecţia de deblocare a colului;

- în cazul vezicii tuberculoase, anatomic mică, se impune enterocistoplastia de mărire cu grefon intestinal (ileon, colon);

- stricturile uretrale necesită uretrotomie optică pentru recalibrarea lumenului uretral;

- epididimita tuberculoasă determină infertilitate în cazul în care este bilaterală. Când este alterat canalul deferent se practică epididimectomie cu păstrarea testiculului (se menţine componenta endocrină testiculară);

- în cazul nodulului epididimar caudal se poate face anastomoză între capul epididimului şi canalul deferent indemn pentru a preveni infertilitatea;

- stenoza unică pe canalul deferent permite rezecţia zonei stenozate cu anastomoză deferento-deferenţială termino-terminală.

Chirurgia radicală:

- operaţia de elecţie în tuberculoza renală este nefroureterectomia totală (când sunt leziuni renale şi ureterale asociate);

- nefrectomia simplă se poate utiliza atunci când ureterul este indemn de orice leziune.

Leziunile prostatice tuberculoase nu necesită tratament chirurgical, ci doar tratament medicamentos şi eventual drenaj.

Dispensarizarea bolnavilor este obligatorie, iar în primii 5 ani se fac reevaluările periodice. Administrarea de cortizoni poate redeschide focare izolate de tuberculoză.

III. PRINCIPII DE TRATAMENT ALE UNEI ITU. BREVIAR DE TERAPIE.

Obiective: sterilizarea urinei + evitarea recăderilor sau reinfecţiilor = tratament antibiotic + corectarea leziunilor anatomice.

Principalii agenţi microbieni disponibili pentru tratarea infecţiilor urinare

Denumire	Cale de adm.	Doză zilnică	Comentarii
ampicilină	p.o.	3g	indicaţii largi; risc de selecţie şi suprainfecţie cu germeni rezistenţi, în special Klebsiella.
pro-ampicilină	i.m./i.v.	3-6 g	PNA/PNC; eventual asociere cu aminoglicozide.
amoxicilină	p.o.	2-3 g	analog al ampicilinei p.o.
amoxicilină+ ac. clavulanic	i.m./i.v./p.o.	2-3 g	dezvoltă mai rar germeni rezistenţi.
penicilinaG	i.m.	2-4 mil.U	infecţii urinare streptococice
carbenicilină	i.v.	9-15 g	produs de rezervă în ITU cu enterobacterii rezistente la ampicilină şi cefalosporine;
	i.v.	20-30 g	infecţii cu pseudomonas, în asociere cu aminoglicozide.
ticarcilină	i.v.	10-20 g	aceleaşi indicaţii ca şi carbenicilina.

cefalexină	p.o.	2-3 g	ITU joase (slab bactericide).
cefradină	idem	idem	idem.
cefazolină	i.m./i.v.	1-4 g	germeni rezistenţi la ampicilină (monitorizarea funcţiei renale dacă se asociază cu aminoglicozidele).
cefotaximă	i.m./i.v.	2-4 g	activă pe numeroşi germeni Gram (-) multirezistenţi.
moxalactam	i.m./i.v.	idem	idem.
cefsulodină	i.m./i.v.	2-4 g	activă numai pe piocianic.
mezlocilină	i.m./i.v.	5-10 g	activă pe enterobacterii, pseudomonas, streptococi.
cefoperazonă	i.m./i.v.	2-4 g	idem.
gentamicină	i.m.	3-5 mg/kg	antibiotic de primă intenţie în infecţii cu piocianic, PN, infecţii cu germeni multirezistenţi; oto şi nefrotoxicitate.
tobramicina	i.m.	idem	idem.
dibekacina	i.m.	idem	idem.
amikacina	i.m.	0,5-1 g	de rezervă pentru bacterii rezistente la alte aminoglicozide; oto şi nefrotoxică.
doxiciclina	p.o.	200 mg	prostatite, sindrom uretral.
minociclina	p.o.	200 mg	idem.
colistin	i.m.	2-4 mil. U.	antibiotic de a 2-a alegere; spectru limitat la Pseudomonas Aeruginosa şi enterobacterii (excepţie serratia şi proteus); Se poate asocia cu sulfamide, tetraciclină; toxic renal şi nervos.
eritromicină	p.o.	2-3 g	Utilizare limitată în ITU cu coci Gram (+) şi unele Gram (-) care nu fermentează (excepţie piocianic); de primă alegere în prostatite cu germeni sensibili.
nitrofurantoin	p.o.	300-500 mg	ITU joase; tratament profilactic al ITU recidivante, reinfecţii după termen scurt pe căi urinare normale; antagonism cu chinolonele.
Sulfamide			
- sulfametoxazol	p.o.	2-3 g	ITU joase, dezvoltă frecvent suşe rezistente
- TMP+sulfametoxazol		160/800 mg	Tratament de reluare sau profilactic (ITU joase recidivante prin reinfecţie). Tratament de elecţie în prostatite.
Chinolone			Indicaţii largi, terapeutice şi profilactice.
- acid nalidixic	p.o.	2-4 g	Se poate asocia cu colistin şi aminoglicozide.
- acid oxolinic	p.o.	2-4 g	
- pefloxacină	p.o./i.v.	800 mg	
- norfloxacină	p.o.	400ss mg	
- ciprofloxacină	p.o.	1-1,5 g	
	i.v.	400 mg/zi	

● În ITU **asocierea** de antibiotice se foloseşte rar: infecţii severe în care se dau antibiotice cu efect sinergic; infecţii mixte; infecţii cu piocianic.

● Antibioticele cu acţiune urinară trebuie să aibă anumite **calităţi:**

- active pe speciile bacteriene care dau de obicei ITU;
- eliminare sub formă activă în urină;

- atingerea de concentraţii suficient de mari în rinichi şi urină;
- active indiferent de modificările de pH, osmolaritate, compoziţie ionică a urinii; uneori sunt necesare modificări ale pH-ului urinar pentru a obţine un efect maxim (pH alcalin pentru aminoglicozide şi macrolide; pH acid pentru peniciline şi tetracicline);
- să ducă la selecţionarea unui număr minim de mutanţi rezistenţi în urină şi tubul digestiv (reinfecţiile pot avea punct de plecare în tubul digestiv);
- să poată fi administrat la gravide, uremici, vârstnici, pacienţi operaţi. Adaptarea posologiei în IRC.

● **Durata** tratamentului depinde de:
- localizarea ITU;
- leziunile asociate ale tractului urinar;
- gradul atingerii renale;
- boli asociate;
- reinfecţie/recădere.

● Infecţiile superficiale, cum ar fi infecţia VU, pot fi tratate cu antibiotice care să atingă o concentraţie urinară înaltă, concentraţia serică a antibioticului fiind mai puţin importantă. Astfel, penicilina, care nu trebuie folosită în infecţiile urinare cu E.Coli sau Proteus la alt sediu decât tractul urinar inferior, poate fi folosită pentru eradicarea infecţiei VU cu aceste microorganisme; de asemenea tetraciclinele în doze care să atingă concentraţii mari în urină, dar nu neapărat şi în ser sau în ţesuturi, poate fi folosită pentru tratarea ITU joase cu bacili Gram (-) rezistenţi, cum ar fi P. aeruginosa.

● Infecţiile localizate în rinichi sau prostată necesită doze de antibiotice care să atingă concentraţii mari în ser, astfel încât acestea să poată ajunge în cantitate eficientă în ţesuturile profunde.

1. Tratament de 1 zi - ITU joase necomplicate la femei:

Biseptol forte	3 cp odată;
Amoxicilină	3 g odată p.o.;
Cefalexin	3 g oral;
Ceftriaxone	0,5-1g i.m.;
Cefuroxime	1 g oral;
Pefloxacină	800 mg oral.

2. Tratament de 3 zile - în ITU joase "necomplicate": administrarea unui antibiotic p.o. în 1 priză seara sau 2 prize/zi timp de 3 zile.

Avantaje: toleranţă bună, nu modifică flora comensală, scăderea costului tratamentului.

Contraindicaţii:
- sex masculin, vârstnici, NN, gravide;
- recurenţe multiple, germeni "tenace"(piocianic, candida), ITU de > 5zile, PNA, PNC, prostatite, semne clinice de ITU înaltă (febră, frisoane, dureri lombare);
- malformaţii urinare, litiază, operaţii recente, anomalii ale funcţiei renale, boli renale, transplant renal, imunodeprimaţi DZ, vezică neurologică, sondă à démeure.

3. Tratament >10 zile
- de câte ori ITU nu este limitată numai la VU sau există alţi factori de risc;
- în PNA necomplicată: 10-15 zile;
- obstacol mecanic/anatomic/funcţional, PNC, prostatite cronice - până la 2-4 luni.

4. Tratament profilactic - în ITU recidivante.
- creşterea aportului hidric realizează diluţia urinii şi creşterea frecvenţei micţiunilor;
- reglarea funcţiilor digestive;
- igienă genitală.

ITU recidivante sunt mai frecvente la:

a. Copiii cu malformaţii ale aparatului renourinar; tipul şi durata tratamentului sunt în funcţie de cauză şi accesibilitatea chirurgicală. În special copiii cu RVU şi cicatrici renale, necesită **profilaxie de lungă durată** cu:

- trimetoprim 2 mg/kg/doză - sulfametoxazol 100 mg/kg/doză de 1-2 ori/zi;
- nitrofurantoin 2 mg/kg/doză unică;
- mandelat de metenamină 50 mg/kg/doză unică.

NU: sulfonamide pentru că dau rezistență. Profilaxia cu antibiotice pare a avea efecte superioare corecției chirurgicale: aceasta din urmă rămâne de ales dacă profilaxia, efectuată 2-4 ani, eșuează.

b. Vârstnici, datorită slăbirii musculaturii abdominale, perineale, vezicale, cu reziduu vezical; durata tratamentului este mai mare decât la tineri.

c. Femei

Există două tipuri de ITU recidivante la femei:

(1) recăderi (același germene apare la fiecare episod infecțios); există doi factori implicați:

- infecția rinichiului, care este supresată, dar nu eradicată printr-un tratament standard de 14 zile cu antibiotice;
- anomalii structurale ale tractului urinar (exemplu - calculi).

În aceste cazuri este necesar tratament cu doză plină de antibiotic 6 săptămâni.

(2) reinfecție (germeni diferiți la fiecare episod infecțios).

Tratament:

- acidifierea urinii prin administrare de mandelat de metenamină sau hipurat de metenamină plus acid ascorbic, care duc la eliberarea de formaldehidă cu scăderea pH-ului urinar <5,5;
- administrarea de antibiotice în doză unică, seara, la culcare:

● nitrofurantoin 50-100 mg/zi (are puține efecte pe flora fecală); efecte adverse: pneumonită interstițială cronică, reacții de hipersensibilitate la nivel pulmonar, afectare hepatică, discrazii sanguine, reacții cutanate, neuropatie. Nu trebuie folosit în IRC;

● trimetoprim-sulfametoxazol 1/2 cp (240 mg) seara la culcare 3 zile/săptămână;

● fluorochinolone.

Durata profilaxiei cu antibiotice: 6 luni. Dacă după această perioadă reapare ITU, se continuă profilaxia 1-2 ani sau mai mult.

La tratamentul medicamentos se mai asociază câteva măsuri: micționare imediat după actul sexual, renunțarea la sterilet sau contraceptive locale (spermicide), trecerea la anticoncepționale orale.

5. Tratament în cazuri particulare

a. Sindrom uretral - Tetracicline 10-15 zile; la gravide se administrează eritromicină.

Ca în orice boală cu transmitere sexuală, este necesară și tratarea partenerilor.

b. Cistita acută necomplicată la femeile tinere

Obiectivele tratamentului:

- eradicarea infecției urinare;
- eradicarea tulpinilor uropatogenice din vagin și tractul gastrointestinal.

Pentru atingerea acestor obiective, cura scurtă de antibiotice cu trimetoprim-sulfametoxazol sau fluorochinolone (ciproflaxacin, ofloxacin, lomefloxacin, enoxacin) este de elecție; tratamentul cu beta lactamine are eficiență inferioară curei scurte. Atât fluorochinolonele, cât și trimetoprimul ating concentrații mari și în secrețiile vaginale (putând eradica E.Coli și alți uropatogeni, cu excepția enterococilor); nu afectează flora vaginală normală. Beta lactaminele promovează colonizarea vaginală cu E.Coli.

Există **2 forme de terapie de scurtă durată**: tratamentul cu doză unică și tratament de 3 zile. Tratamentul de 3 zile este mai eficace decât cel în doză unică pentru eradicarea tulpinilor uropatogenice din vagin și rezervorul intestinal; se însoțește de mai puține recurențe precoce ale cistitei, în special datorită reinfecției din aceste rezervoare. Tratamente > 5 zile la femeile cu activitate sexuală și cu cistite acute necomplicate nu sunt necesare întrucât sunt mai scumpe, se pot însoți de efecte secundare ale terapiei (rash cutanat, febră - în special după biseptol - tulburări gastrointestinale, vaginită candidozică) și nu au eficiență mai mare. Avantajul terapiei de scurtă durată este că poate fi administrat fără investigații paraclinice, numai pe baza simptomelor clinice urinare joase la femei fără vaginită.

Dacă simptomele persistă, sunt necesare sumarul de urină şi urocultura:

- dacă sunt negative (uroculturi sterile, sumar de urină normal) se începe tratament numai cu analgetice şi este necesar diagnostic diferenţial cu traumatisme, lipsă de igienă locală, alergie la vopselele din haine, afecţiune ginecologică;
- piuria fără bacteriurie sugerează uretrită cu Chlamydia trachomatis; tratamentul se face cu tetraciclină sau sulfonamide 7-14 zile;
- dacă prezintă bacteriurie cu/fără piurie, trebuie efectuate investigaţii pentru afectare renală şi tratament 14 zile sau mai mult cu antibioticele la care germenele este sensibil; fluorochinolonele sau biseptolul sunt cele mai eficiente.

Alţi agenţi antimicrobieni pentru terapia parenterală în ITU

Agent	Doza	Interval (h)
Aminoglicozide		
- amikacin	7,5 mg/kg	12
- gentamicin	1,5 mg/kg	8
- netilmicin	1,5 mg/kg	8
- tobramicin	1,5 mg/kg	8
Combinaţii de inhibitori ai beta-lactamazei		
- ampicilin-sulbactam	1,5 g	6
- ticarcillin-clavulanate	3,1 g	6
Cefalosporine (generaţia a II-a şi a III-a)		
- cefoperazone	2 g	12
- cefotaxime	2 g	8
- cefoxitin	2 g	6
- ceftazidime	2 g	8
- ceftizoxime	2 g	8
- ceftriaxone	1 g	12
- cefuroxime	1,5 g	8
Alte betalactamine		
- amdinocillin	500 mg	6
- azlocillin	2 g	6
- aztreonam	1 g	8
- imipenem-cilastatin	500 mg	6
- mezlocillin	2 g	6
- piperacillin	2 g	6
Chinolone		
- ciprofloxacin	250 mg	12
Antagonişti ai folaţilor		
- trimethoprim-sulfamethoxazole	160 şi 800 mg	12

c. Cistitele acute necomplicate la femeile vârstnice

La femeile la menopauză, bacteriuria este mai frecventă decât la femeile tinere, ca rezultat a 2 factori:

- prezenţa reziduului vezical secundar naşterilor sau slăbirii musculaturii pelvine;
- lipsa estrogenilor, ceea ce creşte susceptibilitatea la infecţie a uroepiteliului şi vaginului (apare modificarea microflorei vaginale, cu pierderea lactobacililor, ceea ce antrenează creşterea pH-ului vaginal).

În timp ce la femeile tinere acuzele urinare joase se datoresc infecţiei cu uropatogeni sau cu C. trachomatis, la vârstnice apare alt spectru etiologic: TBC, infecţie fungică sistemică, diverticulite sau abcese diverticulare ale VU sau ureterelor. Tratamentul antimicrobian este asemănător cu cel administrat femeilor tinere.

d. PNA necomplicată la femei

Necesită terapie intensivă antimicrobiană. Principii generale:

● **obiective principale:**
- controlul şi prevenirea urosepsisului;
- eradicarea infecţiei;
- prevenirea recurenţelor.

● programul terapeutic poate fi împărţit în 2 părţi: iniţial (tratament rapid, intens, parenteral); secundar (tratament oral)

● tratamentul iniţial trebuie să înceapă cu antibiotice la care germenele este sensibil în peste 99% din cazuri şi care să atingă un nivel sanguin eficient. Nu există un program sau schemă fixă de tratament: se pot alege ca terapie iniţială: amoxicilină sau ampicilină sau cefalosporine generaţia I. dar în 20-30% din cazuri există rezistenţă. În plus, terapia i.v. se însoţeşte de problemele de acces venos şi infecţie a acestuia. La cei care au stare mai bună şi toleranţă gastrică, se poate începe direct cu tratament oral cu trimetoprim-sulfametoxazol sau fluorochinolone şi se continuă apoi tot cu una dintre ele.

Terapia parenterală se face în funcţie de germenii responsabili, dacă este posibil pe examenul de urină (coloraţia Gram), dacă nu, pe suspiciunea clinică. Dacă sunt germeni Gram (+) cunoscuţi sau dacă nu avem nici o informaţie asupra etiologiei, se începe cu ampicilină (sau vancomicină) şi gentamicină, care acoperă şi germenii Gram (-) şi enterococii. Dacă se cunoaşte de la început că sunt Gram (-): biseptol sau fluorochinolone parenteral/gentamicină/cefalosporine cu spectru larg/ceftriaxonă/aztreonam/combinaţii între o beta lactamină şi un inhibitor de beta lactamază (ampicilină-sulbactam, ticarcilină-clavulanat, piperacilină-tazobactam), imipenem-cilastatin. De obicei ultimele antibiotice (combinaţii de antibiotice) se folosesc la cei cu PNA şi istoric recent de manevre instrumentale pe tractul urinar.

Durata tratamentului: 10-15 zile, cu controlul urinii periodic şi tratament chirurgical dacă este necesar (obstrucţii, malformaţii, litiază etc).

e. ITU în sarcină

ITU joase se tratatează ca la negravide cu terapie de scurtă durată, preferabil schema de 3 zile, dar lista de antibiotice ce pot fi administrate este mult mai redusă:
- **DA:** sulfonamide, nitrofurantoin, ampicilină, cefalexină. Excepţie: în apropierea termenului de naştere nu se administrează sulfonamide deoarece pot produce icter nuclear la nou născut;
- **NU:** trimetoprim - efecte toxice pe făt; fluorochinolone - efecte adverse pe dezvoltarea cartilajului fetal.

PNA se tratează obligatoriu în spital, cu unul din următoarele: beta lactamine, aminoglicozide sau ambele. Majoritatea răspund rapid la tratament, dar se tratează 3-5 săptămâni datorită riscului crescut de recurenţă sau reinfecţie.

Profilaxia ITU la gravide: cu nitrofurantoin, cefalexină sau ampicilină; profilaxia este indicată la: gravidele care au avut PN în timpul altei sarcini; gravidele ce fac recurenţe după un episod de ITU.

f. ITU la bărbati

La bărbaţii < 50 ani, ITU sunt rare. Excepţie fac anumite categorii: homosexualii, bărbaţii ce au activitate sexuală cu femei purtătoare de uropatogeni, SIDA (cu număr de limfocite CD4 < 200/mm^3). La aceştia din urmă nu se face terapie de scurtă durată şi este necesar tratament 10-14 zile cu biseptol sau fluorochinolone sau alt antibiotic la care germenele este sensibil.

La bărbaţii > 50 ani, ITU se datoresc fie afectării prostatei, fie rinichiului.

Prostatita acută bacteriană se tratează 10-14 zile cu aceleaşi antibiotice ca ITU (trimetoprim singur sau cu sulfametazol; eritromicină sau alte macrolide - pH-ul alcalin (7,2-7,8) favorizează acţiunea lor, în special pe cocii Gram (+); tetracicline); dacă apar recăderi (cauze: focare de prostatită nesterilizate, lipsa de penetrare a unor antibiotice în lichidul prostatic, reziduu vezical secundar hipertrofiei de prostată) este necesar tratament 4-6 săptămâni, uneori până la 12 săptămâni cu biseptol sau fluorochinolone; recăderile după

acest tratament semnifică fie că anomaliile anatomice sunt de amploare prea mare pentru terapie numai medicală (şi necesită tratament chirurgical) sau infecţia este cu E. faecalis sau piocianic, germeni care dau frecvent recăderi). Alegerea terapiei pe mai departe este în funcţie de situaţie.

Bărbaţii cu catetere urinare Foley pot dezvolta infecţie cu stafilococ auriu; este necesară terapie antistafilococică şi îndepărtarea cateterului.

g. ITU la copii

PNA se tratează ca la adult: iniţial parenteral până devine afebril 24-48 ore, apoi oral timp de 1-3 luni. Se folosesc aceleaşi antibiotice ca la adult, cu excepţia fluorochinolonelor, care pot da tulburări de creştere.

ITU joase, necomplicate: tratament de 7-14 zile. Excepţie fac adolescentele la care se poate prescrie tratament de scurtă durată.

h. ITU complicate

Cuprinde ITU asociate cu anomalii structurale sau funcţionale ale tractului urinar sau rinichiului. Spectrul lor etiologic este mai larg decât al ITU obişnuite, adesea germenii fiind multirezistenţi.

Datorită spectrului etiologic larg, terapia se începe numai pe baza uroculturii şi antibiogramei. Dacă este necesară începerea terapiei înaintea obţinerii rezultatului uroculturii, se începe cu antibiotice cu spectru larg: ampicilină şi gentamicină sau imipenem-cilastatin sau piperacilin-tazobactam (în PNA cu stare toxico-septică) sau biseptol sau fluorochinolone în formele mai uşoare; durată = 7-14 zile. Tratamentul se poate efectua 4-6 săptămâni (în doze curative) în asociere cu terapie chirurgicală; în situaţia în care corecţia chirurgicală nu este posibilă şi dacă apar recurenţe frecvente după tratament standard de 7-14 zile, este necesară profilaxie de lungă durată.

O categorie aparte sunt cei cu ITU şi vezică neurologică: la aceştia se recomandă cateterizare intermitentă şi profilaxie cu metenamină.

i. ITU la cateterizaţii urinar

Aproape toate cateterele urinare se infectează (după 6 zile, > 90% din cazuri) şi în 2-4% din cazuri poate apare septicemie cu Gram (-). Multe din aceste ITU sunt refractare la tratament. Acest lucru se datoreşte unui biofilm la suprafaţa cateterului. Bacteriile după aderarea de suprafaţa cateterului, duc la formarea unui biofilm care conţine: bacterii, proteina Tamm-Horsfall, apatită, struvită, complex ce protejează bacteriile de tratamentul antibiotic, ceea ce duce la recădere imediat după oprirea tratamentului. De aceea, alături de antibiotice, în terapia ITU de cateter este necesară şi îndepărtarea sondei. Datorită frecvenţei mari a ITU de cateter, se poate stabili un ghid de minimalizare a riscului:

- folosirea cateterelor numai în cazuri absolut necesare; extragerea lor cât mai repede posibil (menţinere maxim 14 zile, chiar în absenţa infecţiei);
- inserţie în condiţii aseptice, de către personal antrenat;
- toaletă cu săpun a meatului cel puţin o dată/zi;
- sistem de drenaj steril de care cateterul nu va fi deconectat decât atunci când este necesară irigarea lui pentru dezobstrucţie;
- efectuarea de uroculturi prin puncţie-aspiraţie cu un ac după dezinfecţie cu iod;
- sistem de drenaj gravitaţional;
- înlocuire când apare dezobstrucţie sau depozite;
- separarea, dacă este posibil, a bolnavilor cateterizaţi urinar de ceilalţi, mai ales de cei cu ITU.

Infecţiile sunt de obicei cu germeni multirezistenţi (Proteus rettgeri, Serratia) sau cu germeni din mediu (piocianic, enterobacter, acinetobacter)

Tratmentul se face numai la cei simptomatici, în funcţie de urocultură. La purtătorii cronic, simptomatici sau asimptomatici (mai frecvent) se administrează terapie antibiotică şi schimbarea periodică a sondei (la interval de 14 zile).

j. ITU cu Candida

La purtătorii de cateter urinar şi ITU cu Candida: înlocuirea cateterului şi amfotericină B i.v. 3-5 zile, precum şi corectarea factorilor de risc: hiperglicemie, supradozaj de corticoizi.

La necateterizaţi: fluconazol 200-400 mg/zi, 10-14 zile (frecvent transplantaţi renal).

Orice pacient cu candidurie căruia trebuie să i se pună cateter vezical necesită terapie i.v. cu amfotericină sau fluconazol pentru a preveni consecinţele candidemiei tranzitorii.

k. Pielonefrita cronică

Diminuarea capacităţii de concentrare va duce la cvasiimposibilitatea obţinerii unor concentraţii bactericide de antibiotic în urină; substanţele bactericide obişnuit prezente în urina normală vor avea concentraţii reduse; poliuria secundară disfuncţionalităţii tubulare (sau indicaţiei medicale de aport hidric excesiv!) va accentua dificultăţile de eradicare a bacteriuriei. Persistenţa modificărilor tractului urinar, a deficitelor imune care au permis infectarea parenchimului renal, prezenţa microabceselor intrarenale, intervenţia mecanismelor imune - ca şi diagnosticarea tardivă - reprezintă doar o parte a explicaţiilor evolutivităţii spre IRC a majorităţii cazurilor de pielonefrită cronică. Nu se iniţiază terapia fără a avea rezultatul a cel puţin 3 uroculturi; se poate impune efectuarea pirogen-testului pentru provocarea bacteriuriei şi obţinerea unor uroculturi semnificative. Tratamentul cu antibiotice cu spectru larg în absenţa izolării germenului (germenilor) oferă rezultate decepţionante. Modificarea pH-ului urinar pentru a creşte eficienţa unor antibiotice este greu de realizat. În acutizările pielonefritice terapia antibiotică se face ca în pielonefrita acută; retenţia azotată are deseori cauză extrarenală şi dispare după remiterea fenomenelor toxice. Alteori, scăderea valorilor retenţiei azotate rămâne la valori patologice, inferioare celor de la momentul declanşării acutizării pielonefritei: bolnavul a devenit uremic şi fiecare nou episod pielonefritic îi va creşte nivelul retenţiei azotate. Antibioterapia - în funcţie de urocultură şi antibiogramă - se face cu doză plină timp de 4 luni (antifungicele obligatorii!), continuând cu 1/2-1/3 din doză administrată seara, timp de 6 luni. Se interzice orice altă medicaţie cu potenţial nefrotoxic. Cura de diureză este inutilă. Medicaţia imunostimulatoare (Uro-vaxom) are aceleaşi efecte ca şi Polidinul; existenţa şi încă recomandarea unor asemenea „medicamente" la sfârşitul secolului XX sunt o dovadă a imposibilităţii actuale de a opri evoluţia PNC spre IRC.

6. Controlul tratamentului unei ITU

Obiectivul imediat al terapiei este sterilizarea urinii; de obicei, se produce după 24-48 ore; lipsa sterilizării urinii după 48 ore semnifică:

- antibiogramă prost interpretată;
- selecţia de mutanţi rezistenţi;
- complianţă proastă la tratament;
- prezenţa IRC;
- adaptare proastă a antibioticului ales la pH-ul urinar;
- prezenţa de corpi străini în căile urinare (litiază, sondă);
- suprainfecţie cu alt germene.

În cursul tratamentului se fac uroculturi la câteva zile. După oprirea tratamentului: uroculturi la 3-5 zile, apoi la 15 zile (când există risc de recădere sau reinfecţie), apoi la 30 zile (risc de reinfecţie). În pielonefrite: control lunar până la 6 luni, apoi bianual timp de 2 ani.

● Leucocituria din ITU necomplicate dispare după 4-6 zile de tratament. Persistenţa unei leucociturii anormale >10 zile de la începerea tratamentului este patologică. Cauze posibile:

- tratament insuficient;
- uropatie/litiază subiacente;
- uretrită concomitentă;
- TBC urinară necunoscută.

IV. ENUREZISUL

A. DEFINIŢIE

Enurezisul reprezintă golirea involuntară a vezicii urinare la un copil ce a atins o vârstă la care ar trebui să aibă controlul micţiunilor (după 5 ani).

Vârsta la care un copil începe să aibă micţiuni la intervale fixe este de 1,5 ani; la 2 ani copilul anunţă când micţionează: la 2,5 ani, 90% din fete şi 80% din băieţi previn micţiunea; după această vârstă, copiii au micţiuni voluntare, 8-14/24 ore.

Controlul micţiunii pe timpul nopţii se realizează mai târziu decât al celei diurne - până la vârsta de 3,5 ani. Instalarea controlului asupra micţiunii nu poate fi grăbită prin educaţie, aceasta având efecte negative sau favorizând chiar apariţia enurezisului.

B. ENUREZISUL NOCTURN - forme:

1. Enurezis primar - copilul nu a avut nici o noapte "uscată"; este rar (2% din copiii sub 5 ani).

2. Enurezis intermitent - în unele nopţi copilul micţionează involuntar, în altele este uscat; este cel mai frecvent tip.

3. Enurezis secundar (dobândit) - se descrie la copii care pe o perioadă de cel puţin un an nu au udat patul; este cel mai rar întâlnit.

Aproximativ 10% din copiii cu enurezis nocturn prezintă, ocazional, enurezis diurn.

C. EPIDEMIOLOGIE

Incidenţa este de 10-15% la vârsta de 5 ani, 7% la 10 ani şi doar 1% la 15 ani, fiind mai mare în ţările Europei şi Americii de Nord, la clase sociale defavorizate, la primii născuţi ai familiei, la copiii ce au suferit un handicap social sau psihic în primii 4 ani de viaţă. Frecvenţa este dublă la băieţii până la 11 ani, când se egalizează sau chiar predomină la fetiţe.

D. ETIOLOGIE - este plurifactorială:

1. Factori genetici

- agregare familială (istoric de enurezis la părinţi);
- coincidenţa bolii la ambii gemeni monozigoţi este dublă faţă de cea la gemenii dizigoţi.

2. Dinamica vezicală

- deşi vezica urinară este normală structural, copilul cu enurezis are capacitate vezicală diminuată;
- spre deosebire de cei cu enurezis izolat nocturn, la copiii cu enurezis nocturn şi diurn studiile fiziologice au demonstrat un răspuns urodinamic alterat - copiii nu-şi pot inhiba voluntar contracţiile vezicale.

3. Stressul psihic - evenimentele neplăcute pe parcursul primilor 4 ani de viaţă pot fi cauza apariţiei enurezisului (separarea de părinţi, divorţ în familie, spitalizare prelungită).

4. Boli psihice

Dereglările comportamentale au fost descrise cu frecvenţă crescută la copiii cu enurezis, dar nu se poate preciza de fiecare dată dacă acestea sunt cauză sau efect al tulburării micţionale.

5. Somnul profund

- enurezisul nu apare în faza I a somnului, dar poate să apară în oricare din fazele 3 şi 4;
- EEG este modificată la copiii cu enurezis.

6. Cauze organice de enurezis

a. Infecţiile

Enurezisul este cauza prezentării la medic în 15% din cazurile de infecţie urinară la copil; este întâlnit cu frecvenţă mare la copiii depistaţi cu bacteriurie asimptomatică. Fetele cu enurezis nocturn şi diurn au cel mai frecvent infecţie urinară (50% din cazuri).

Nu este stabilit dacă enurezisul este datorat unei infecţii preexistente sau evoluţia sa a determinat apariţia unei infecţii urinare ascendente (incidenţa malformaţiilor urinare la copiii cu enurezis este rară).

b. Poliuria

Poliuria dobândită (DZ, insuficienţă renală cronică) poate favoriza apariţia enurezisului. Este descris subgrupul copiilor la care s-au determinat nivele reduse ale vasopresinei circulante în timpul nopţii (nu-şi pot reduce volumul urinar produs în timpul nopţii).

c. Anomaliile tractului urinar

Malformaţiile minore ale colului vezical şi uretrei au fost suspectate în etiologia bolii, dar corectarea lor nu a dus la dispariţia simptomelor. Enurezisul secundar este cel mai frecvent asociat cu malformaţii de căi urinare; după vârsta de 10 ani, această asociere este extrem de des întâlnită.

E. EVOLUŢIA ENUREZISULUI NOCTURN NETRATAT

Rata vindecărilor spontane anuale este de 12-14% între 5-9 ani, până la 17% între 10-19 ani.

F. DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT

1. Anamneza trebuie să identifice factorii favorizanţi, unii dintre aceştia fiind uşor de îndepărtat, cu dispariţia simptomatologiei (disuria, polachiuria ne îndrumă spre existenţa unei infecţii urinare; modificările de tranzit indică tulburări neurologice; nu trebuie neglijaţi factorii psihosociali în cadrul familiei).

2. Investigaţiile necesare sunt:

- sumarul de urină pentru albuminurie, hematurie, glicozurie;
- urocultura.

În cazul suspectării unor tulburări neurologice, se va efectua radiografia coloanei vertebrale şi eventuale explorări suplimentare de specialitate.

Urografia, ecografia şi cistoscopia nu sunt necesare; ele se efectuează doar în cazul enurezisului secundar apărut după vârsta de 10 ani (extrem de rar).

3. Măsuri cu caracter general

- psihoterapia - rezultate în 10% din cazuri (+/- pedepse, recompense);
- restricţia de fluide - frecvent fără efect;
- antrenarea pentru creşterea intervalului între micţiuni - la copiii cu polachiurie diurnă - vor fi obligaţi să micţioneze la 30 minute în prima zi, apoi la o oră; când se ajunge la intervale de 3-4 ore, unii copii se vindecă de enurezis);
- trezirea copilului la ora la care apare enurezisul - rareori împiedică apariţia simptomului în următoarele nopţi.

4. Măsuri specifice

(1) Drogurile antidepresive - beneficiu în 50% din cazuri, mai ales la fetele cu enurezis sever. Mecanism de acţiune - necunoscut. Rata de recăderi - 25%.

Doze - variabile:

Imipramina - atac: sub 8 ani - 25 mg/zi, peste 8 ani - 50 mg/zi, crescând progresiv cu 25 mg până la apariţia efectului sau a reacţiilor adverse (tulburări de somn, de comportament); doza maximă admisă - 100 mg/zi. Se administrează seara la culcare sau în jurul orei 17 la cei cu enurezis timpuriu.

(2) Droguri antidiuretice

Desmopresin acetat - administrat intranazal, 10-40 micrograme seara. Recăderi mai frecvente decât imipramina.

(3) Terapie comportamentală - foloseşte alarme care se declanşează în momentul micţiunii şi trezesc bolnavul; rată mare de vindecare (75%), cu numai 20% recăderi, fără reacţii adverse.

Terapia se începe cu încercarea de a crea reflexul cu ajutorul alarmelor; în caz de nereuşită se recurge la tratament medicamentos.

G. ENUREZISUL DIURN

Este mai rar întâlnit; apare la 10% din cei cu enurezis nocturn, dar poate fi şi izolat.

- mai frecvent la fete;
- asociat frecvent cu micţiunea imperioasă;

Studiile fiziologice au demonstrat la aceşti bolnavi hiperfuncţionalitatea detrusorului vezical; contracţii involuntare ale detrusorului pot fi provocate de anumite poziţii, activităţi fizice, stress emoţional; frecvenţa modificărilor comportamentale la aceşti copii este mai mare decât în cazul enurezisului nocturn, mai ales la băieţi (acte antisociale, ingestie de fecale); 50% din fetele cu enurezis diurn prezintă infecţii urinare, al căror tratament poate duce la remiterea simptomatotogiei.

Terapia încearcă să creeze reflexul condiţionat cu ajutorul alarmelor declanşate de debutul micţiunilor. În cazul nereuşitei se recurge la tratament medicamentos.

- **Oxibutinina** - larg utilizată - nu a dat rezultatele scontate.
- **Terodilina** - scade concentraţia ionilor de calciu necesari contracţiei detrusorului; are şi acţiune anticolinergică utilă în tratamentului femeilor adulte cu instabilitate a detrusorului şi pierderi de urină în cursul zilei.

Hipnoterapia dă uneori rezultate.

H. POLACHIURIA

Instalarea bruscă a polakiuriei este, de cele mai multe ori, semn al unei infecţii de tract urinar sau de existenţă a unei condiţii organice iritante la nivelul căilor urinare (calculi mici, fără simptomatologie consecutivă). Sunt citate cazuri în care nu există substrat organic pentru polakiurie; cauza este de natură psiho-emoţională, terapia incluzând sedative şi modificarea condiţiilor de mediu ale pacientei (frecvenţă crescută la fete).

Bibliografie

- *Asscher AW: The Challenge of Urinary Tract Infection, New York, Academic Press, 1980*
- *Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, ed 5, WB Saunders, Philadelphia, 1996*
- *Brumfitt W, Asscher AW: Urinary Tract Infection. Oxford University Press, 1973*
- *Campbell' Urology, ed 6, WB Saunders, Philadelphia, 1992*
- *Ciocâlteu Al: Litogeneza coraliformă infecţioasă. Comunicare la primul congres naţional de nefrologie, Bucureşti, 1993*
- *Ciocâlteu Al: Microscopia cu imunofluorescenţă în pielonefrita cronică litiazică. Comunicare la primul congres naţional de nefrologie, Bucureşti, 1993*
- *Ciocâlteu Al, Aron G, Sinescu C, Filipescu G, Georgescu D: Bacteriuria asimptomatică şi durata supravieţuirii la vârstnici. Comunicare la Congresul Naţional de Gerontologie şi Geriatrie, Bucureşti, iunie, 1988*
- *Ciocâlteu Al, Aron G, Vlad C, Mănescu M, Holircă I, Dumenică D, Manase R, Filipescu G, Teodorescu Gh, Georgescu D: Factori de întreţinere a infecţiilor urinare. Comunicare la primul congres naţional de nefrologie, Bucureşti, 1993*
- *Ciocâlteu Al, Mănescu M: Bacteriuria asimptomatică: un diagnostic neglijat. Infomedica nr 4, 1993*
- *Ciocâlteu Al, Sinescu C, Aron G, Georgescu D: Importanţa antibiogramei şi a pH-ului urinar în tratamentul infecţiilor urinare. Comunicare la "Zilele spitalului clinic al sectorului IV", Bucureşti, iulie 1989*
- *Ciocâlteu Al, Vlad C, Dumenică D, Manase R, Teodorescu Gh, Holircă I, Mănescu M: Atitudinea terapeutică în bacteriuria asimptomatică la femeile vârstnice. Comunicare la primul congres naţional de nefrologie, Bucureşti, 1993*
- *Cotran RS: Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. Kidney Int.21, 1982*
- *Davison AM: Nephrology, Balliere Tindall, London, 1988*
- *Edelman CM: Pediatric Kidney Disease, ed2, Little, Brown and Company, Boston, 1992*
- *Feigin RD, Cherry JD: Textbook of Pediatric Infectious Disease, 1981*
- *Gillenwater JY, Grayhock JT, Howards SS: Adult and Pediatric Urology, Mosby, St. Louis, 1991*
- *Gillenwater JY, Grayhock JT, Howards SS, Duckett JW: Adult and Pediatric Urology, Mosby - Year Book, 1996*

- *Glassock RJ: Current Therapy in Nephrology and Hypertension, ed 3, Williams & Wilkins, Baltimore, 1992*

- *Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994*

- *Hanson LA, Fasth A, Jodal Y: Biology and pathology of urinary tract infections. J Clin Pathol 34, 1981*

- *Hodson CJ, Kincaid-Smith P: Reflux Nephropathy, Wiley, New York, 1979*

- *Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby-Year Book, 1995*

- *Johnson JR, Stamm WE: Diagnosis and treatment of acute urinary tract infections. Clin North Am 1, 1987*

- *Johnson JR, Stamm WE: Urinary tract infections in women: Diagnosis and treatment. Ann Intern Med 111, 1989*

- *Kincaid-Smith P, Fairley KF: Renal Infection and Renal Scarring, Melbourne, Mercedes Publishing Co, 1972*

- *Massry S, Glassock R: Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, 995*

- *Mayer AR, Miniter P, Andriole VT: Immunopathogenesis of chronic pyelonephritis. Am J Med 75, 1983*

- *Olteanu D, Andronescu D: Aspecte terapeutice în pielonefrita cronică. Terapeutica, nr.1, 1994*

- *Oosterhof G, Delacre K: Xanthogranulomatous pyelonephritis. Urol Int 41, 1986*

- *Schrier RW, Gottschalk CW: Disease of the Kidney, ed 5, Little, Brown, Boston, 1993*

- *Wesley AV: Essentials of Medical Microbiology, ed 2, JB Lippincot Company, Philadelphia, Toronto, 1982*

capitolul 8

NEFROPATII VASCULARE

Ioan Romoşan, Alexandru Ciocâlteu, Mirela Gherman-Căprioară

I. PATOGENEZA HTA

Rinichiul este implicat, de la început sau după mai mulţi ani de evoluţie, în toate tipurile de HTA; există forme de HTA în care leziunile rinichiului sunt prima cauză a creşterii valorilor TA.

Clasic, presiunea arterială reprezintă produsul dintre debitul cardiac şi rezistenţa periferică;

TA = DC x RP

Valorile TA sunt dependente de factorii care modifică valorile acestor doi parametri:

A. FACTORI CARE INFLUENŢEAZĂ DC

1. Sistemici

- aportul de Na^+;
- aldosteronul;
- glucocorticoizii;
- PNA;
- hormonii tiroidieni.

2. Renali

- inervaţia adrenergică;
- hormonii locali: prostaglandine, kalicreina, oxidul nitric, sistemul renină-angiotensină;
- presiunea interstiţială.

3. Natriureza de presiune

Reglarea promptă a natriurezei (implicit a volumului circulant) în funcţie de valoarea presiunii arteriale reprezintă un răspuns fiziologic al rinichiului la variaţiile presiunii arteriale. A fost denumită "natriureza de presiune" - creşterea eliminărilor de sodiu ca reacţie la hipertensiunea arterială, până la normalizarea valorilor presionale şi scăderea acestor eliminări în cazul hipotensiunii.

În cazul hipertensiunii esenţiale acest mecanism funcţionează - pacienţii au hipovolemie constantă. În baza acestui principiu a fost stipulat că orice hipertensiune care se caracterizează prin natremie normală şi volum circulant normal asociază, ca factor principal sau auxiliar, disfuncţie renală. Rolul natriurezei de presiune este susţinut de:

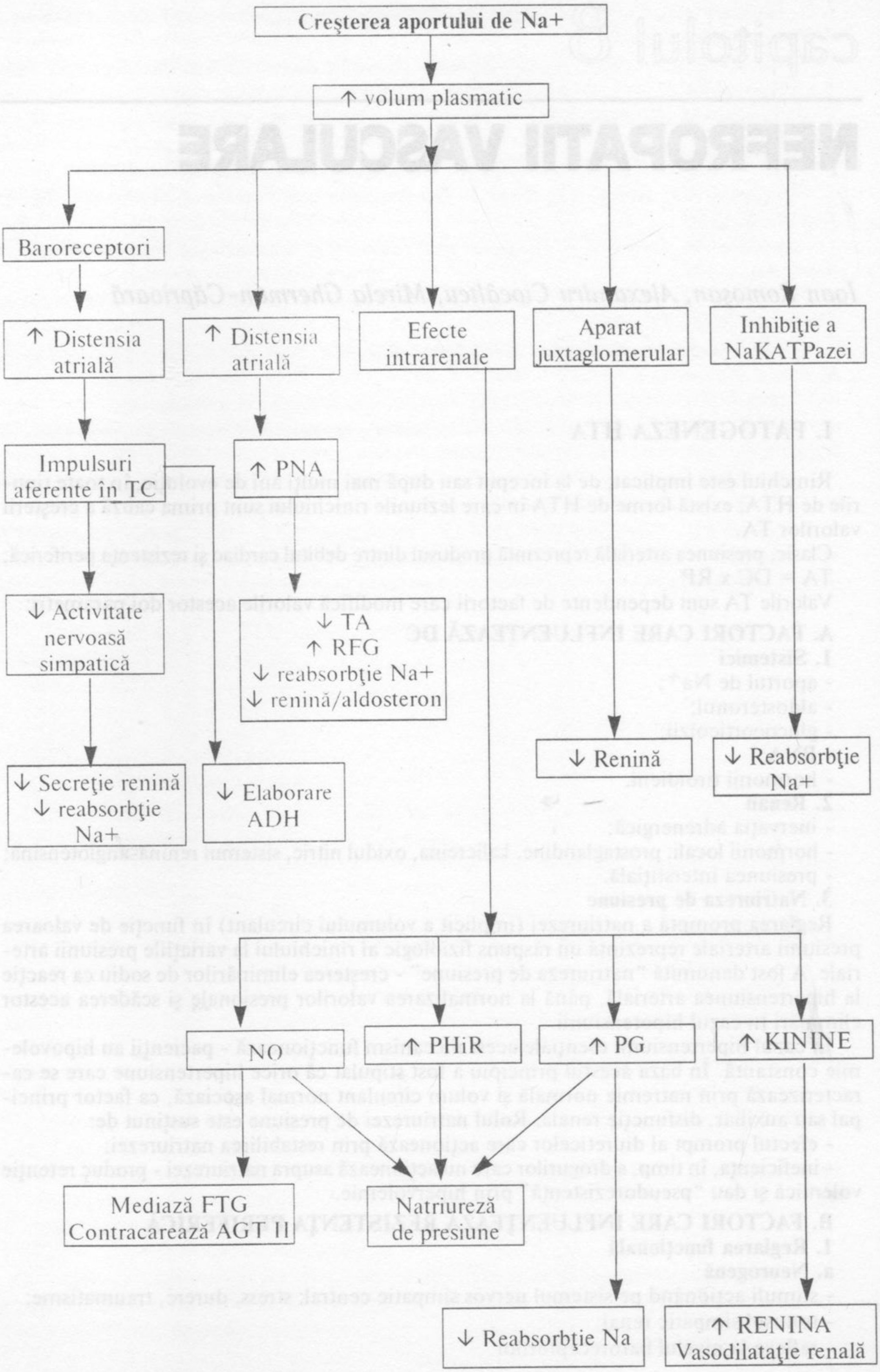
- efectul prompt al diureticelor care acţionează prin restabilirea natriurezei;
- ineficienţa, în timp, a drogurilor care nu acţionează asupra natriurezei - produc retenţie volemică şi dau "pseudorezistenţă" prin hipervolemie.

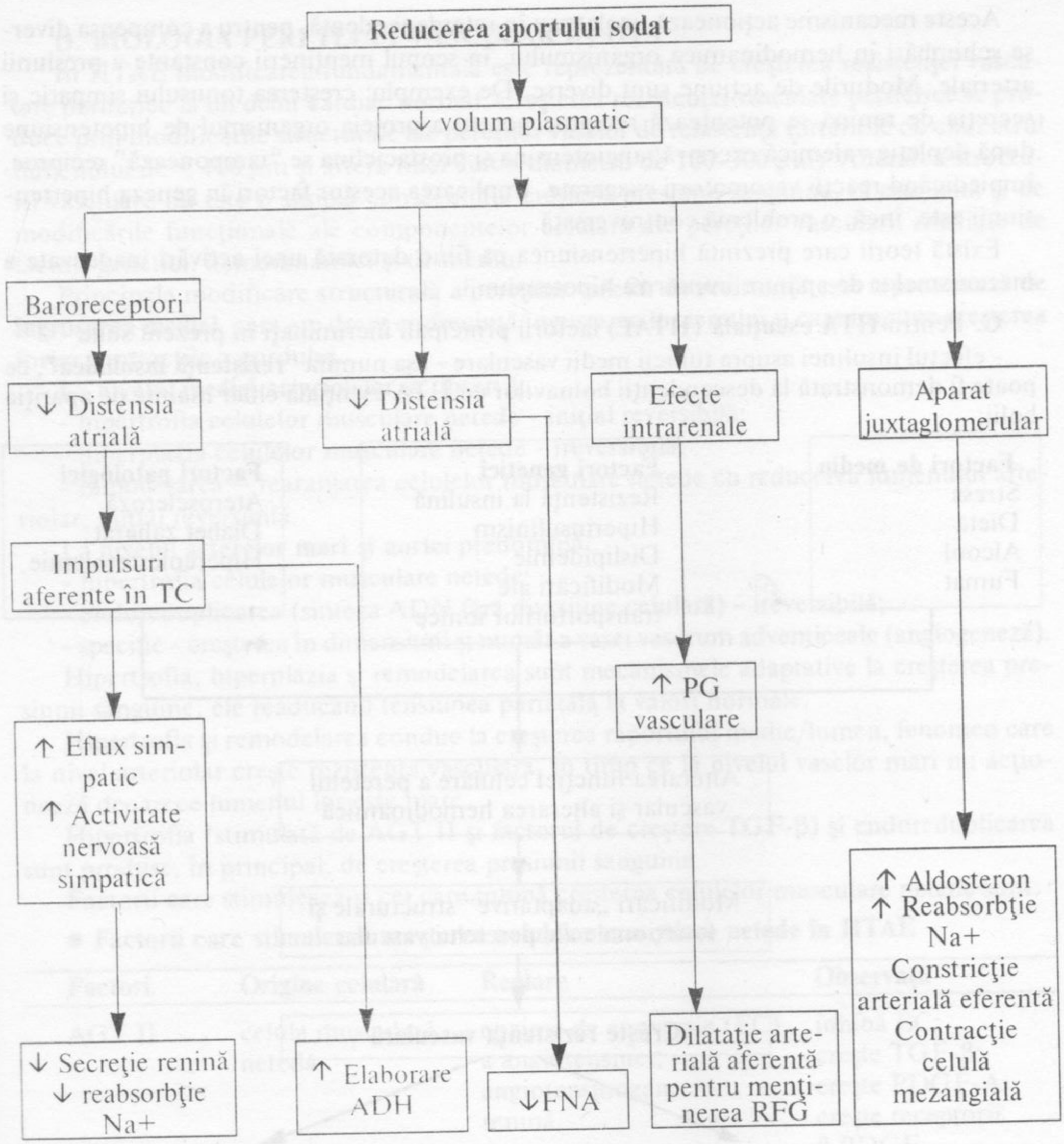
B. FACTORI CARE INFLUENŢEAZĂ REZISTENŢA PERIFERICĂ

1. Reglarea funcţională

a. Neurogenă

- stimuli acţionând pe sistemul nervos simpatic central: stress, durere, traumatisme;
- tonusul simpatic renal:
- reflexe la nivelul baroreceptorilor.


Creşterea aportului de Na+
↑ volum plasmatic
Baroreceptori
↑ Distensia atrială
Impulsuri aferente în TC
↓ Activitate nervoasă simpatică
↓ Secreţie renină
↓ reabsorbţie Na+
↑ Distensia atrială
↑ PNA
↓ TA
↑ RFG
↓ reabsorbţie Na+
↓ renină/aldosteron
↓ Elaborare ADH
Efecte intrarenale
Aparat juxtaglomerular
↓ Renină
Inhibiţie a NaKATPazei
↓ Reabsorbţie Na+
NO
↑ PHiR
↑ PG
↑ KININE
Mediază FTG
Contracarează AGT II
Natriureză de presiune
↓ Reabsorbţie Na
↑ RENINA
Vasodilataţie renală



b. Hormonală

- renină-angiotensină;
- aldosteron;
- catecolamine;
- hormoni tiroidieni;
- insulină;
- inhibitori de Na^+/K^+-ATP-ază.

c. Paracrină

- prostaglandine: prostaciclină PGI_2/tromboxan;
- endotelină;
- oxid nitric.

2. Reglarea structurală (a ţesutului vascular)

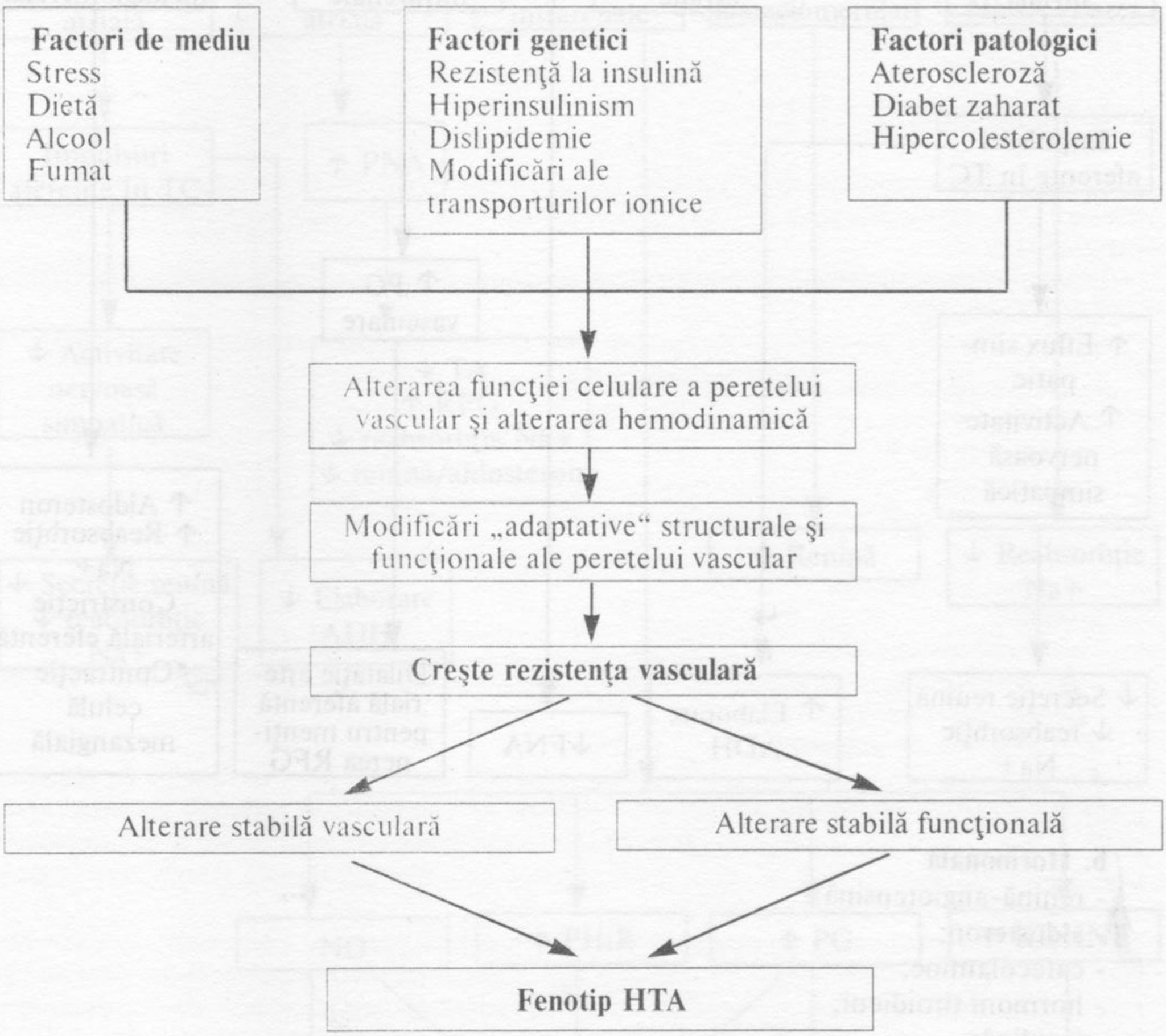
- hipertrofia mediei
- distribuţia calciului.

Aceste mecanisme acţionează, izolat sau în interdependenţă, pentru a compensa diverse schimbări în hemodinamica organismului, în scopul menţinerii constante a presiunii arteriale. Modurile de acţiune sunt diverse. De exemplu: creşterea tonusului simpatic şi secreţia de renină se potenţează reciproc pentru a proteja organismul de hipotensiune după depleţie volemică excesivă; angiotensina şi prostaciclina se "tamponează" reciproc, împiedicând reacţii vasomotorii exagerate. Implicarea acestor factori în geneza hipertensiunii este, încă, o problemă controversată.

Există teorii care prezintă hipertensiunea ca fiind datorată unei activări inadecvate a mecanismelor de apărare împotriva hipotensiunii.

C. Pentru **HTA esenţială (HTAE)** factorii principali incriminaţi în prezent sunt:

- efectul insulinei asupra tunicii medii vasculare - aşa numita **"rezistenţă insulinică"**, ce poate fi demonstrată la descendenţii bolnavilor cu HTA esenţială chiar înainte de apariţia bolii;



- inhibitorii Na^+/K^+ ATP- azei, tip oubaină-like; sunt activaţi pentru a contracara un defect de excreţie renală de sodiu, cu preţul vasoconstricţiei prelungite ce duce la hipertrofia mediei;
- anomalii în cinetica intercelulară a ionilor; multe antihipertensive acţionează prin redistribuţia ionilor de calciu, iar administrarea de magneziu sau potasiu are efect de scădere a presiunii arteriale în unele forme de HTA.

Multitudinea factorilor şi modul divers în care ei se condiţionează în prezenţa hipertensiunii fac dificilă stabilirea unui mecanism clar determinant.

D. BIOLOGIA PERETELUI VASCULAR ÎN HTA

În HTAE modificarea fundamentală este reprezentată de creşterea rezistenţei vasculare periferice la un debit cardiac normal. Creşterea rezistenţei vasculare periferice se produce prin modificările structurale ale pereţilor vaselor de rezistenţă (arteriole cu diametrul lumenului de < 100 μm şi artere mici cu un diametru de 100-300 μm). Alterarea structurii vasculare nu este o simplă consecinţă a creşterii presiunii sanguine, ci este dată şi de modificările funcţionale ale componentelor celulare ale pereţilor vasculari, mediate de factori genetici, hemodinamici şi de mediu.

Principala modificare **structurală** a pereţilor vaselor de rezistenţă este reprezentată de **îngroşarea mediei**, care are drept consecinţă îngustarea lumenului şi care impune creşterea forţei contractile a cordului.

La nivelul **mediei arteriolelor** se observă:

- hipertrofia celulelor musculare netede - iniţial reversibilă;
- hiperplazia celulelor musculare netede - ireversibilă;
- remodelarea = rearanjarea celulelor musculare netede cu reducerea lumenului arteriolar; iniţial reversibilă.

La nivelul **arterelor mari şi aortei** predomină:

- hipertrofia celulelor musculare netede;
- endoreduplicarea (sinteza ADN fără diviziune celulară) - ireversibilă;
- specific - creşterea în dimensiuni şi număr a vasei vasorum adventiceale (angiogeneză).

Hipertrofia, hiperplazia şi remodelarea sunt mecanismele adaptative la creşterea presiunii sanguine, ele readucând tensiunea parietală la valori normale.

Hipertrofia şi remodelarea conduc la creşterea raportului medie/lumen, fenomen care la nivel arteriolar creşte rezistenţa vasculară, în timp ce la nivelul vaselor mari nu acţionează deoarece lumenul lor este mare.

Hipertrofia (stimulată de AGT II şi factorul de creştere TGF-β) şi endoreduplicarea sunt produse, în principal, de creşterea presiunii sanguine.

Factorii care stimulează şi cei care inhibă creşterea celulelor musculare netede sunt:

- **Factorii care stimulează creşterea celulelor musculare netede în HTAE**

Factori	Origine celulară	Reglare	Observaţii
AGT II	celula musculară netedă	enzima de conversie (EC) a angiotensinei; angiotensinogen; renină.	inhibă EC; creşte TGF-β; creşte PDGF-A; creşte receptorii β PDGF.
Endotelina	celula endotelială	TGF-β şi trombina; angiotensina; AVP; PDGF AA.	
Vasopresina	nerv	activitate autonomă	
Factor de creştere epidermic	trombocite; glande salivare.	necunoscută	sinergic cu trombospondina
Factor de creştere fibroblastică	celula endotelială; celula musculară netedă.	necunoscută	matrice extracelulară fixare de heparani; efect angiogenic; stimulează factorul insulin-like.

Trombina	ficat	funcţia protrombotică	creşte PDGF A a celulei endoteliale.
Factorul de creştere insulin-like	celula musculară netedă	creşterea AGT II; stimulat de PDGF şi factorul epidermic de creştere	reglat de proteina sa purtătoare ; sinergic cu PDGF.
PDGF	celula endotelială; celula musculară netedă	„shear" stress; AGT II.	creşte sinteza trombospondinei; stimulează IGF.
TGF-β	celula musculară netedă; trombocite.	AGT II.	trebuie activat de proteaze; poate reduce proliferarea celulelor musculare netede.
Norepinefrină Catecolamine	nerv	SNC	simpatectomie chimică.
Serotonina	trombocite: nerv.	funcţia protrombotică a celulei endoteliale	stimulează celulele endoteliale pentru eliberarea EDRF.

PDGF = platelet derived growing factor

- **Factorii care inhibă creşterea peretelui vascular:**

Factori	Origine celulară	Reglează
Heparinoizi	celula endotelială; celula musculară netedă	disponibilitatea factorului de creştere fibroblastic.
NO	celula endotelială; celula musculară netedă.	creşte GMPc; scade agregarea plachetară.
Prostaciclina	celula endotelială.	creşte AMPc
Peptidul natriuretic	celula musculară netedă; atriu.	creşte GMPc
Kinine	celula endotelială.	kininogen

La nivelul arterelor mici şi al arteriolelor raportul celule endoteliale/celule musculare este de 1:1, astfel încât alterarea structurală şi funcţională a endoteliului este importantă în patogenia HTAE (alterarea morfologică endotelială - scăderea numărului de joncţiuni intercelulare - conduce la creşterea permeabilităţii vasculare).

Modificările **funcţionale**, secundare celor morfologice, sunt:

- scăderea complianţei vaselor:
- alterarea vasodilataţiei (prin reducerea producerii de substanţe vasodilatatoare şi/sau creşterea sintezei substanţelor vasoconstrictoare endoteliale);
- creşterea reactivităţii celulelor musculare netede (prin modificarea capacităţii substanţelor vasodilatatoare de a-şi exercita efectul şi/sau alterarea capacităţii celulelor musculare de a răspunde la acţiunea acestora; creşterea răspunsului lor la substanţele vasoconstrictoare datorită numărul crescut de receptori şi mecanisme contractile).

- **Contribuţia endoteliului modificat la alterarea funcţională a peretelui vascular**

- creşterea permeabilităţii peretelui vascular (prin disfuncţie endotelială) permite transsudarea lipidelor şi proteinelor serice. Lipidele oxidate (mai ales LDL) induc expresia proteinelor chemotactice - peptidul 1 chemotactic monocitar - care stimulează migrarea

monocitelor în spaţiul subendotelial. Ca urmare, activarea macrofagelor şi generarea de citokine inflamatorii şi specii active de O_2 induc oxidarea semnificativă în mediul vascular, care scade durata de viaţă al NO;

- creşte adeziunea endotelială a elementelor circulante, în particular apare exprimarea endotelială a moleculelor de adeziune leucocitară; aceste celule inflamatorii eliberează factori de creştere celulară şi factori vasoconstrictori;
- endoteliul eliberează cantităţi crescute de factori constrictori care, în mod normal, nu sunt prezenţi (endotelina şi factori dependenţi de ciclooxigenază);
- scade producerea de factori vasodilatatori ca prostaciclina (prin creşterea presiunii sanguine) şi factorul hiperpolarizant.

O altă ipoteză a patogeniei HTAE exprimă alterarea genetică a cuplării hormonilor vasoactivi cu mecanismele intracelulare (alterarea funcţională a enzimelor - kinaze şi fosfataze - din celulele musculare netede induce modificarea transportului ionilor Na^+ şi Ca^{++} intracelular şi favorizează creşterea celulară).

E. ETIOLOGIA HTA

1. Esenţială

2. Renală

a. Renovasculară
- ateroscleroză;
- hiperplazie;
- tromboză;
- anevrisme;
- embolie colesterolică;
- vasculite;
- rejetul acut al transplantului renal.

b. Boli parenchimatoase
- glomerulonefrite;
- pielonefrite;
- nefrite tubulointerstiţiale;
- necroza tubulară acută;
- boli chistice;
- nefrocalcinoza;
- neoplasme;
- nefrita radică;
- traumatisme renale;
- nefropatia diabetică.

c. Uropatia obstructivă

3. Tumori secretante de renină (hemangiopericitom, boala Wilms, tumori cu celule renale, pancreatice sau ovariene).

4. Bolile aortei
- coarctaţia;
- arterita Takayashu;
- ateroscleroza.

5. Patologie adrenală
- feocromocitom;
- aldosteronismul primar (adenom, hiperplazie bilaterală, neoplasm);
- sindrom Cushing;
- hiperplazie congenitală prin defect de 11β-hidroxilază sau 17α-hidroxilază.

6. Alte endocrinopatii
- obezitate;
- rezistenţa la insulină/hiperinsulinismul;
- tireotoxicoza;
- hiperparatiroidism, hipercalcemie;

- acromegalie;
- sindrom carcinoid.

7. Afecţiuni neurologice

- stress;
- hipertensiune intracraniană;
- AVC;
- encefalite, sindrom Guillain-Barré;
- hiperreflexie autonomă asociată cu afectare cardiacă, poliomielită.

8. Toxemia gravidică

9. Medicamente

- contraceptive orale;
- alcool;
- glucocorticoizi;
- cocaina;
- licviriţia;
- simpatomimetice, amfetamine;
- inhibitori de monoaminoxidază (IMAO);
- antidepresive triciclice.

10. Alte cauze

- sleep apneea;
- porfiria.

II. HTA ESENŢIALĂ

A. DEFINIŢIE - creşterea persistentă a valorilor presiunii arteriale (peste 160/95 mmHg, după WHO şi peste 140/90 mmHg. după datele JNC III- Joint National Commitee), căreia nu i se poate stabili o cauză evidentă.

Definiţia stadiilor hipertensiunii şi conduita adecvată

	Sistolică (mmHg)	Diastolică (mmHg)	
Normali	< 130	< 85	Control după 2 ani
Limita superioară a normalului	130 - 190	85 - 89	Control după 1 an
Hipertensiune			
Stadiul 1 (uşoară)	140 - 159	90 - 99	Confirmare la 2 luni
Stadiul 2 (moderată)	160 - 179	100 - 109	Evaluare la 1 lună
Stadiul 3 (severă)	180 - 209	110 - 119	Evaluare la 1 săptămână
Stadiul 4 (foarte severă)	> 210	>120	Atitudine imediată

În totalul pacienţilor hipertensivi (aproximativ 20% din populaţie), HTA esenţială ocupă o pondere de 90%.

B. FACTORI DE RISC principali ai HTA esenţiale sunt acceptaţi:

1. Vârsta - aproximativ 50% din pacienţii trecuţi de 65 de ani sunt hipertensivi, având, în cea mai mare parte, hipertensiune sistolică (maxima > 160 mmHg cu minima < 90 mmHg) - formă ce asociază acelaşi procent de risc pentru AVC, BCI, ICC ca şi forma sistolo-diastolică.

2. Rasa - populaţia de culoare este de două ori mai frecvent afectată, cu o pondere mult mai mare a formelor de HTA severă şi o frecvenţă mult crescută a complicaţiilor cardiace şi renale.

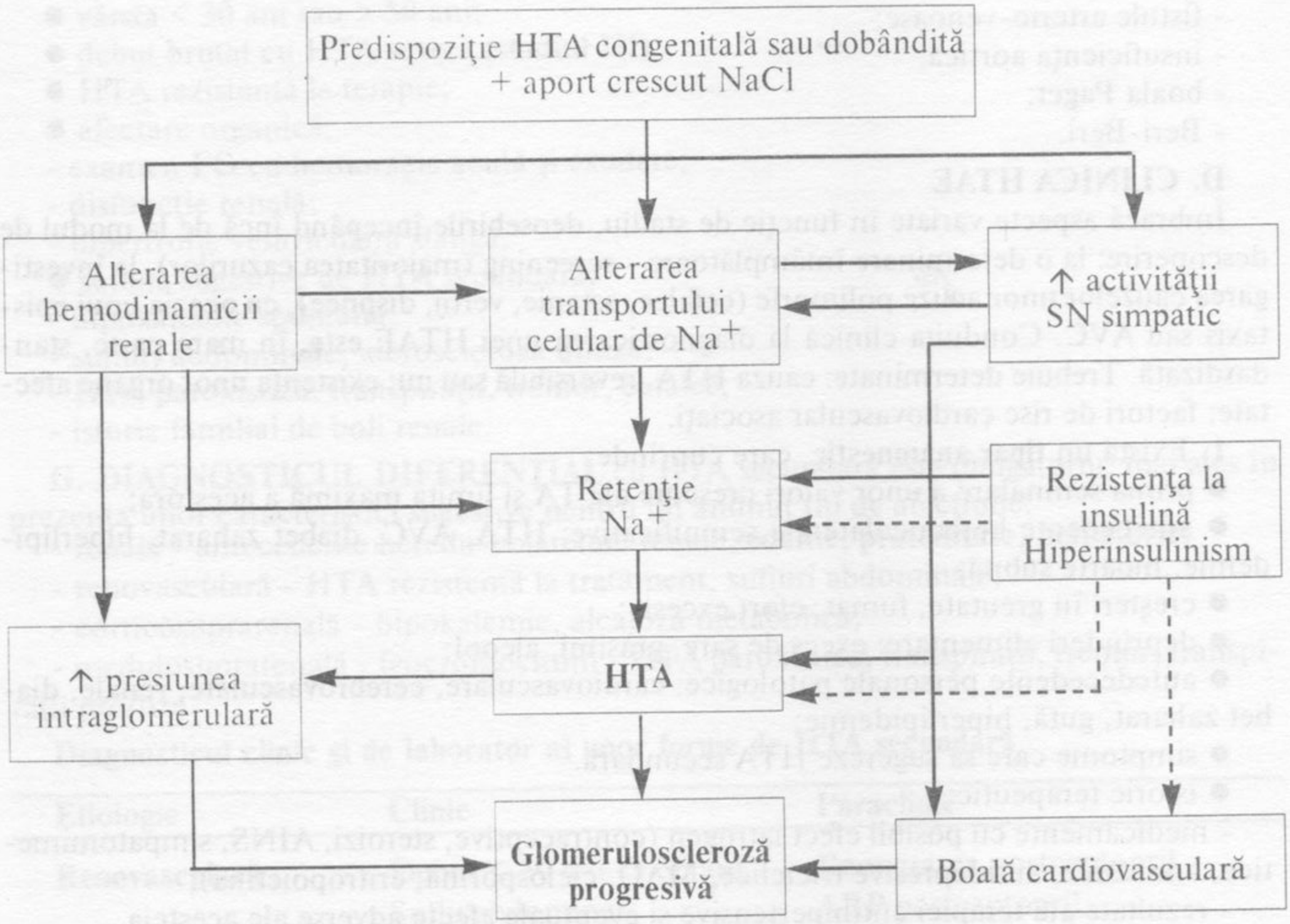
3. Alţi factori

- hiperlipidemia;

- diabetul zaharat;
- fumatul.

Prin definiţie, HTA esenţială este o formă hipertensivă a cărei **etiologie** nu poate fi precis certificată; este bănuită a fi o combinaţie aleatorie de interacţiuni între numeroşi factori, dintre care doar puţini au fost determinaţi:

- factori ereditari;
- factori de mediu;
- homeostazia sodiului;
- sistemul renină-angiotensină;
- tonusul sistemului nervos simpatic.



C. CLASIFICAREA HTA

1. HTA sistolo-diastolică

a. HTAE

b. HTA secundară

(1) renală

- boala renală parenchimatoasă;
- boala polichistică renală;
- hidronefroza (rar);
- tumori secretante de renină.

(2) HTA renovasculară

(3) coarctaţia de aortă

(4) endocrină

- contraceptive orale;
- hiperaldosteronism primar;
- sindrom Cushing;
- feocromocitom;

- hipertiroidism;
- hipercalcemia;
- hiperparatiroidism;
- hormoni exogeni: glucocorticoizi, mineralocorticoizi, simpatomimetice.

(5) HTA de sarcină
(6) HTA neurogenă
(7) HTA alcoolică şi indusă de droguri (ciclosporina, eritopoietina)
2. HTA sistolică
a. HTA sistolică izolată (a vârstnicului)
b. prin debit cardiac crescut
- tireotoxicoza;
- fistule arterio-venoase;
- insuficienţa aortică;
- boala Paget;
- Beri-Beri.

D. CLINICA HTAE

Îmbracă aspecte variate în funcţie de stadiu, deosebirile începând încă de la modul de descoperire: la o determinare întâmplătoare - screening (majoritatea cazurilor), la investigarea cauzelor unor acuze polimorfe (cefalee, astanie, vertij, dispnee), cu ocazia unui epistaxis sau AVC. Conduita clinică la diagnosticarea unei HTAE este, în mare parte, standardizată. Trebuie determinate: cauza HTA, reversibilă sau nu; existenţa unor organe afectate; factori de risc cardiovascular asociaţi.

1. Există un **tipar anamnestic**, care cuprinde:
- prima semnalare a unor valori crescute ale TA şi limita maximă a acestora;
- antecedente heredocolaterale semnificative: HTA, AVC, diabet zaharat, hiperlipidemie, moarte subită;
- creşteri în greutate, fumat, efort excesiv;
- deprinderi alimentare: exces de sare, grăsimi, alcool;
- antedecedente personale patologice: cardiovasculare, cerebrovasculare, renale, diabet zaharat, gută, hiperlipidemie;
- simptome care să sugereze HTA secundară.
- istoric terapeutic:

- medicamente cu posibil efect iatrogen (contraceptive, steroizi, AINS, simpatomimetice, anorexice, antidepresive triciclice, MAO, ciclosporină, eritropoietină);
- rezultate ale terapiei antihipertensive şi eventuale efecte adverse ale acesteia.

2. Examenul obiectiv trebuie să urmărească:
- starea de nutriţie;
- examinarea carotidelor (sufluri), jugularelor (distensie), tiroidei (noduli);
- auscultaţia cordului (ritm, sufluri, semne de insuficienţă);
- examinarea abdomenului (suflu de stenoză a arterei renale, rinichi palpabili, anevrism aortic);
- examinarea extremităţilor (puls, edeme);
- examen neurologic.

E. INVESTIGAŢII PARACLINICE de rutină:
- sumarul de urină;
- glicemia;
- ionograma;
- ureea, creatinina;
- lipidemie, colesterol, trigliceride;
- teste suplimentare pentru eventuale forme secundare de HTA;
- examenul fundului de ochi;
- electrocardiograma (semne de HVS);
- ecocardiografia - mai fidelă; nu este, însă, efectuată de rutină datorită costului ridicat.

F. DIAGNOSTICUL HTAE este suspectat la bolnavi la care se descoperă valori crescute ale presiunii arteriale, în prezenţa unor trăsături considerate caracteristice pentru acest tip de HTA:

- vârsta cuprinsă între 30 - 55 ani;
- valori uşoare sau moderate ale HTA;
- atingere organică discretă sau absentă;
- istoric familial de HTA.

Există, desigur, excepţii de la acest tipar; o HTA cu instalare brutală, evoluţie severă, afectare rapidă şi profundă a mai multor organe poate fi diagnosticată drept esenţială prin excludere, după efectuarea de teste eliminatorii ale formelor secundare.

Manifestări atipice ale HTAE:

- vârsta < 30 ani sau > 50 ani;
- debut brutal cu HTA severă (stadiul III);
- HTA rezistentă la terapie;
- afectare organică;
  - examen FO cu hemoragie acută şi exudate;
  - disfuncţie renală;
  - hipertrofie ventriculară stângă;
- semne sugestive de HTA secundară;
  - hipokalemie spontană;
  - sufluri abdominale, ateroscleroză difuză;
  - HTA paroxistică, transpiraţii, tremor, cefalee;
  - istoric familial de boli renale.

G. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL cu HTA secundară este obligatoriu, mai ales în prezenţa unor caracteristici sugestive pentru un anumit tip de afecţiune:

- renală - antecedente heredo-colaterale renale, edeme, proteinurie, hematurie;
- renovasculară - HTA rezistentă la tratament, sufluri abdominale;
- corticosuprarenală - hipokalemie, alcaloză metabolică;
- medulosuprarenală - feocromocitom - HTA paroxistică, transpiraţii, tremor, transpiraţii profuze.

Diagnosticul clinic şi de laborator al unor forme de HTA secundară

Etiologie	Clinic	Paraclinic
Renovasculară	Debut < 30 ani, > 55 ani Suflu abdominal HTA refractară HTA accelerată Debut brutal al HTA	Renograma postcaptopril ARP postcaptopril Angiografie renală
Renoparenchimatoasă	Istoric de boală renală Istoric de DZ Frecvent - fără nici un istoric sugestiv	Proteinurie şi/sau hematurie Sediment urinar activ Creşterea ureei şi creatininei plasmatice Ultrasonografie renală PBR
Aldosteronism primar	Adulţi tineri cu hipokaliemie spontană Oboseală musculară, nicturie Constipaţie Retinopatie (sau alte semne minore de complicaţii CV)	Potasiul seric < 3,5 mEq/l Aldosteron urinar > 150 µg/zi Aldosteron plasmatic > 10 ng/dl ARP supresată TC abdominală sau RMI TA scade la spironolactonă

Feocromocitom	Palpitaţii	Metanefrine urinare > 60 µg/h
	Hipotensiune ortostatică	Catecolamine urinare > 10 µg/h
	Tahicardie, cefalee severă	Catecolamine plasmatice
	Sindrom hipermetabolic	> 2000 pg/ml
	Paroxisme de HTA	Testul supresiei cu clonidină
	Istoric familial	catecolaminemie crescută
	HTA refractară	(1000-2000 pg/ml)

H. ORGANELE ŢINTĂ ALE HTA

Stabilirea algoritmului se face după severitatea leziunilor organelor ţintă ale HTA - sistemul cardiovascular, rinichiul şi creierul.

Manifestările organelor ţintă

Organul ţintă	Manifestări
Cerebrovascular	AIT sau AVC
Cardiovascular	HVS sau boală coronariană ischemică evidenţiate clinic, EKG sau radiologic.
Vase periferice	Absenţa unuia sau mai multor impulsuri majore la nivelul extremităţilor (cu excepţia pedioasei dorsale), cu sau fără claudicaţie intermitentă; anevrisme.
Rinichi	Creatininemie > 130mmol/l (1,5mg/dl); Proteinurie; Microalbuminurie.
Retina	Hemoragii sau exsudate, cu sau fără edem papilar

1. Afecţiuni cerebrovasculare

AVC reprezintă cauza de deces a 20% dintre pacienţii hipertensivi; cauzele cele mai frecvente sunt:

- leziuni ateroembolice - ocluzie brutală a arterelor ateromatoase cerebrale;
- infarct lacunar - prin leziuni ischemice minore sau hemoragii în substanţa albă;
- ischemie cerebrală - prin scăderea brutală a presiunii sanguine în arterele cerebrale cu diverse grade de stenoză;
- hemoragii cerebrale sau subarahnoidiene - prin ruperea microanevrismelor Charcot-Bouchard.

În ultimii ani, datorită terapiei precoce şi eficiente a HTA, a scăzut mult incidenţa hemoragiilor intracerebrale şi a infarctului lacunar şi, în mai mică măsură, cea a AVC ateroembolic.

HTA favorizează formarea anevrismelor intracraniene la nivelul poligonului Willis, ruptura acestora fiind responsabilă de circa 70% dintre hemoragiile subarahnoidiene. Restul de 30% sunt produse prin ruperea malformaţiilor arterio-venoase sau a unor vase aparent normale.

2. Afecţiuni cardiovasculare

a. Hipertrofia ventriculului stâng (HVS)

În HTA stadiul I sau II, prevalenţa HVS este de 3-8% (EKG) şi 12-30% (ecografic); în HTA malignă HVS este universal prezentă. Prevalenţa este mai mare la femei şi creşte cu vârsta.

Pacienţii hipertensivi şi cu HVS au un risc de 3-15 ori mai mare decât cei fără HVS, de a dezvolta:

- aritmii ventriculare;
- moarte subită;
- IMA;
- insuficienţă cardiacă congestivă (ICC).

Modificările structurale ale miocardului, secundare HTA, sunt:

- hipertrofia celulelor musculare;
- creşterea ţesutului conjunctiv.

Rezultatul este alterarea circulaţiei coronariene şi a eliberării de oxigen la nivel miocardic. Reducerea rezervei coronariene a cordului din HTA, chiar în absenţa stenozelor coronariene, predispune la ICC şi moarte subită.

În cardiopatia hipertensivă, presiunea sanguină conduce la hipertrofia mediei coronarelor → scăderea aportului de oxigen în condiţii de stres → leziuni secundare: depuneri de colagen şi fibroză perivasculară, cicatrici.

Există o corelaţie strânsă între HVS şi presiunea sanguină diastolică.

Alţi factori implicaţi în geneza HVS:

- genetici;
- sex;
- rasă;
- vârstă;
- dieta sodată;
- consumul de alcool;
- endocrini şi neuroumorali: SNV simpatic, RAA, insulina.

b. Insuficienţa cardiacă congestivă (ICC)

Complicaţie frecventă a HTA, ICC este secundară ischemiei miocardice, care conduce la modificări structurale progresive. În formele avansate, apare şi dilataţia cavităţilor cu sau fără insuficienţă valvulară.

c. Afecţiuni vasculare periferice

Alături de HTA, mai participă şi alţi factori în progresia acestor afecţiuni:

- diabetul zaharat;
- dislipidemia;
- fumatul etc.

d. Afecţiuni renale

În pofida reducerii mortalităţii prin coronaropatii şi AVC, incidenţa IRC secundare HTA este în creştere.

Microalbuminuria este un bun indicator al bolilor renale progresive la pacienţii cu DZ; acest fenomen este valabil şi în HTAE. **Microalbuminuria se corelează cu modificările histologice renale şi este un marker precoce al nefrosclerozei.** Prezenţa microalbuminuriei arată o leziune de organ produsă de HTA, demonstrând coexistenţa altor leziuni cerebrale sau cardiace care nu sunt încă exprimate clinic. Apariţia microalbuminuriei la un vechi hipertensiv este un marker al nefrosclerozei hipertensive; complicaţiile cardiace şi cerebrale - adesea letale - reprezintă răsunetul HTA pe celelalte două organe ţintă. Altfel spus, microalbuminuria la un vechi hipertensiv are aceeaşi semnificaţie de „organicitate" a HTA ca şi AVC, HVS sau infarctul miocardic acut.

e. Retinopatia - vezi tabelul de mai jos.

I. COMPLICAŢIILE HTA NECONTROLATE

a. Cerebrovasculare
- Hemoragie intracraniană sau subarahnoidiană
- Tromboză cerebrală
- Insuficienţă circulatorie cerebrală
- Encefalopatie
b. Cardiovasculare
- Hipertrofie ventriculară stângă
- Insuficienţă cardiacă congestivă
- Boala coronarelor mici
- Infarct miocardic
- Fibroză şi calcificări miocardice
- Aritmii şi moarte subită

c. Vasculare periferice
- Hiperplazia mediei
- Arterioscleroză şi tromboze
- Boala ocluzivă a vaselor periferice
- Anevrisme - disecante
  - aterosclerotice

d. Renale
- Nefroscleroza - benignă (?)
  - malignă

e. Retinopatie (clasificarea Keith-Wagener)
- Gradul 1: spasm vascular (raport arteră/venă > 3,2)
- Gradul 2: îngustare arteriolară şi încrucişare arteriovenoasă
- Gradul 3: hemoragii şi exsudate
- Gradul 4: edem papilar

III. HTA ŞI BOLILE RENALE

A. GENERALITĂŢI

HTA este o trăsătură comună a IRC, dar ea apare şi în stadiile precoce ale afecţiunilor renale, chiar când RFG este normală.

Rinichiul poate fi cauza, dar şi "victima" HTA. Bolile renale produc creşterea TA care, la rândul ei accelerează degradarea funcţiei renale. Relaţia HTA-rinichi este complexă, HTA putând fi mediată atât de rinichiul bolnav, cât şi de cel sănătos. Este demonstrat că o predispoziţie genetică pentru HTA predispune şi la GN sau nefropatie diabetică. Progresiunea unei afecţiuni renale poate fi influenţată de factori genetici hipertensinogeni: exemplu, la bolnavii cu nefropatie cu IgA, prezenţa unui contratransport Na^+-Li^+ crescut (marker de HTA primitivă) se însoţeşte de o deteriorare mai rapidă a funcţiei renale decât atunci când acesta este scăzut, în pofida tratamentului antihipertensiv.

B. MECANISMELE RENALE ALE HTA

În HTAE nu pot exista valori permanent crescute ale TA dacă nu există concomitent şi un grad de disfuncţie renală - o alterare a relaţiei dintre HTA şi natriureză. Această relaţie este alterată în orice formă de HTA. Transplantarea unui rinichi de la un donor hipertensiv la un primitor normotensiv duce la apariţia HTA la acesta, ceea ce arată că un rinichi programat genetic pentru HTA depăşeşte factorii extrarenali de reglare a TA, care sunt programaţi genetic pentru TA normală. Este valabilă şi relaţia inversă: un pacient hemodializat pentru nefroscleroză hipertensivă secundară unei HTA esenţiale devine normotensiv după ce primeşte transplant renal de la un donator normotensiv.

Mecanismele prin care afecţiunile renale determină HTA depind de tipul de boală (glomerulară, tubulointerstiţială, vasculară etc.) şi de gradul de alterare a funcţiei renale. Principalii factori implicaţi în geneza HTA la pacienţii cu boli renale sunt:

1. Alterarea relaţiei presiune arterială - natriureză

Mecanism necunoscut; în stadiile avansate de IRC există o distribuţie anormală a lichidului extracelular, cu creşterea Na^+ de schimb şi creşterea volumului sanguin.

2. Activare inadecvată a sistemelor presoare (SRA, sistemul nervos adrenergic)

În afecţiunile renale există o activare inadecvată a SRA. Activitatea reninei plasmatice (ARP) şi nivelul sanguin de AGT II sunt mult crescute.

3. Scăderea producţiei sau funcţiei EDRF

Reducerea producţiei de EDRF/NO determină hiperactivitate simpatică. În uremie, generarea NO din L-arginină este inhibată de dimetilarginină - inhibitor circulant al NO sintetazei. Acumularea unui inhibitor circulant se corelează cu creşterea prevalenţei şi severităţii HTA pe măsura progresiunii insuficienţei renale şi explică dependenţa strânsă a valorilor TA de durata dializei.

4. Absenţa factorilor depresori renomedulari

În evaluarea unei HTA se iau în consideraţie doar factorii care cresc TA, iar mecanismele vasodepresoare sunt ignorate.

Hipertensiunea renoprivă defineşte creşterea valorilor TA în absenţa rinichiului. Importanţa sa este mai mult teoretică, deoarece dializa iterativă a permis normalizarea valorilor TA şi la bolnavii anefrici.

Lipidele neutre renomedulare sunt substanţe eliberate din rinichi în condiţiile creşterii presiunii de perfuzie peste valorile fiziologice, având efect antihipertensiv.

La bolnavii cu necroză papilară acută secundară nefropatiei analgezice prevalenţa HTA este crescută chiar la valori normale ale creatininemiei, în concordanţă cu valorile reduse ale factorilor renomedulari.

C. EPIDEMIOLOGIE

Prevalenţa şi severitatea HTA în bolile renale depinde de:
- tipul de afecţiune renală;
- sexul;
- vârsta.

- prevalenţa creşte pe măsură ce IRC avansează;
- la orice nivel al funcţiei renale HTA este mai frecventă la vârstnici decât la tineri;
- HTA este mai frecventă şi mai severă la bărbaţi decât la femei;
- progresia bolilor renale este mai rapidă la bărbaţi decât la femei;
- în trecut se considera că HTA este mai frecventă în GN decât în NTI. Dar atât în BPR, cât şi în nefropatia analgetică HTA apare frecvent. HTA din nefropatia diabetică este mai severă şi mai greu de controlat decât în alte boli renale; la orice nivel al gradului de IRC, HTA tinde să fie mai severă la pacienţii diabetici decât la nondiabetici, aceasta fiind valabilă şi pentru dializaţi.
- dintre diferitele forme de GN, HTA apare mai frecvent în glomeruloscleroza segmentală şi focală şi în GNMP. GN cu IgA se asociază frecvent cu HTA şi are deseori evoluţie malignă. În GNLM, HTA este de regulă absentă.
- măsurarea TA la diferite intervale poate subestima impactul bolilor renale asupra reglării TA (dacă se consideră HTA doar la valori > 140/90 mmHg). La pacienţii cu DZ, TA începe să crească din momentul apariţiei microalbuminuriei.

În plus, măsurarea TA la diferite momente poate subestima presiunea arterială la care rinichiul este expus în tot timpul celor 24 ore pentru că scăderea nocturnă a TA lipseşte la pacienţii cu boli renale sau IRC; în DZ doar cu microalbuminurie, acest lucru apare încă din stadiul de RFG normală. O creştere mică, în cadrul valorilor considerate normale ale TA, poate fi dăunătoare la nivelul organelor ţintă.

D. HTA ŞI PROGRESIA IRC

Cauze renale ale HTA

1. Nefropatii parenchimatoase
- glomerulare acute şi cronice (primare şi secundare);
- interstiţiale cronice (bacteriene, toxice, radice);
- vasculare;
- BPR.

2. Nefropatii unilaterale
- rinic mic unilateral congenital sau PNC;
- tumori maligne (epiteliom, hipernefrom, tumora Wilms);
- chist renal;
- anomalii congenitale (rinichi în potcoavă, agenezie, hipoplazie, aplazie, ectazie, rinichiul dublu).

3. Afecţiuni renovasculare (intra, extrarenale)

4. Uropatii
- nefropatie obstructivă;
- fibroza retroperitoneală;
- malformaţii congenitale, perinefrita.

5. Nefrectomia bilaterală

În nefropatia diabetică, GNM, GN cu IgA, glomeruloscleroza focală, nefropatia lupică, prezenţa HTA este un factor predictiv al evoluţiei severe a bolii.

Pierderea funcţiei renale şi progresia către IRC sunt determinate atât de ischemie (secundară leziunilor vasculare: hialinoza vaselor preglomerulare şi scleroza arterelor interlobulare), cât şi de hiperperfuzie, amploarea unuia sau altuia dintre mecanisme variind de la un pacient la altul. Acest lucru este demonstrat de studii pe rinichi uremici care evidenţiază faptul că arii de ischemie cu glomeruloscleroză globală sunt juxtapuse cu arii constând în nefroni reziduali hipertrofiaţi cu glomeruloscleroză segmentară.

Normalizarea TA prin tratament încetineşte progresia către IRC.

E. MECANISME PRIN CARE HTA POATE MEDIA LEZIUNEA GLOMERULARĂ

● Un mecanism potenţial al susceptibilităţii diferite a rinichiului la HTA în HTA primară comparativ HTA din boli glomerulare primare este sugerat de studii experimentale. Acestea arată că o TA crescută se transmite direct capilarelor glomerulare când există vasodilataţie aferentă, iar autoreglarea normală este pierdută, ceea ce duce la leziuni glomerulare. În contrast, leziunile glomerulare sunt minime când există vasoconstricţie preglomerulară (în HTA). Vasodilataţia aferentă expune glomerulii la presiune crescută şi barotraumă, producând injurie glomerulară.

● Alte mecanisme ce explică injuria glomerulară produsă de HTA:

- lezarea celulelor endoteliale cu eliberare de endotelină;
- absenţa eliberării de EDRF, inhibitor potent al proliferării celulelor mezangiale;
- pierderea tromborezistenţei endoteliului cu activarea coagulării;
- exprimarea moleculelor de adeziune care permit interacţiunea cu trombocitele şi monocitele, ceea ce activează celulele mezangiale via citokine.

Hipertrofia glomerulară permite dezvoltarea de presiune capilară, ducând la glomeruloscleroză. Acest efect este mediat de creşterea tensiunii în peretele capilarului glomerular, conform legii Laplace.

F. TRATAMENTUL ANTIHIPERTENSIV ŞI PROGRESIA CĂTRE IRC

Scăderea TA reduce progresia insuficienţei renale, indiferent de agentul antihipertensiv folosit. Anumite medicamente, în special IEC şi blocanţii de calciu, au acţiuni specifice renoprotectoare.

1. IEC

- încetinesc glomeruloscleroza şi diminuă proteinuria mult mai eficient decât alte hipotensoare;
- în nefropatia diabetică reduc proteinuria şi încetinesc progresia bolii;
- acţiuni nonhemodinamice - inhibă hipertrofia glomerulară şi angiogeneza (angiotensina II creşte filtrarea glomerulară a albuminei şi produce proteinurie; în plus, stimulează proliferarea celulelor mezangiale). Mecanismul prin care IEC produc aceste efecte sunt: blocarea generării de AGT II, creşterea disponibilităţii chininelor.

2. Blocanţii canalelor de calciu

Este dovedit efectul renoprotector al blocanţilor de calciu cu condiţia normalizării TA. Când TA nu este normalizată, blocanţii de calciu dilată vasele preglomerulare; ca urmare, hipertensiunea glomerulară persistă şi accelerează leziunile glomerulare.

Concluzie: dacă AGT II joacă un rol important în injuria hipertensivă a glomerulului, tratamentul cu IEC scade producţia de AGT II, iar cel cu blocanţi de calciu atenuează acţiunea AGT II pe hemodinamica glomerulară. Folosirea combinată a celor două clase de antihipertensive are efect hipotensor mai eficient, scade proteinuria, încetineşte progresia IRC.

G. DIAGNOSTICUL POZITIV AL HTA RENOPARENCHIMATOASE

Hipertensiunea renoparenchimatoasă se întâlneşte în:

- GNC primare (GN cu IgA, GNM, GSSF);
- boli sistemice cu afectare glomerulară (LES, granulomatoza Wgener, PAN, purpura Henoch-Schönlein);
- nefropatia diabetică;

- boală polichistică renală;
- nefropatia analgetică;
- malformaţii de tract urinar;
- obstrucţii de tract urinar;
- litiază renală.

Diagnostic pozitiv:

a. Examen de urină
- proteinurie;
- microhematurie;
- morfologie eritrocitară, cilindri celulari;
- leucociturie, bacteriurie.

b. Examene de sânge - creatinină, clearance creatinină.

c. Ecografie renală +/- Doppler

d. Puncţie biopsie renală

● Există sau nu combinaţia HTA renoparechimatoasă şi HTA renovasculară.
- apare rar, de obicei la vârsnici cu diabet zaharat tip II şi nefropatie diabetică;
- *trebuie suspectată când apare o deteriorare bruscă a HTA fără o cauză evidentă.*

● **Proteinuria şi clearance-ul creatininei**

Pentru a măsura impactul HTA pe funcţia renală, proteinuria este folosită ca marker al leziunii glomerulare, iar creatinina serică ca marker al RFG.

Excreţia urinară de proteine este un marker slab sensibil de detectare a unei boli renale datorită adiţiei de proteine nonglomerulare. Măsurarea albuminuriei prin RIA sau ELISA este un test mult mai fidel, în special în glomerulopatii.

e. Imagistica renală

Ecografia renală poate sugera HTA renovasculară, evidenţiind asimetria renală (diferenţă mai mare sau egală cu 1 cm pentru diametrul longitudinal) şi/sau scădere unilaterală a parenchimului renal. Poate diagnostica boli renale unilaterale (carcinom renal) sau bilaterale. Ulterior se pot efectua UIV, arteriografie renală (angiografie cu substracţie digitală), TC sau RMI.

f. În cazurile cu proteinurie şi/sau sediment nefritic pot fi necesare **investigaţii serologice** (FAN, Ac anti-ADN dublu catenar, complement, Ac anti-citoplasmă neutrofile, imunoelectroforeză) şi biopsie renală.

H. TRATAMENTUL ANTIHIPERTENSIV LA PACIENŢII RENALI

1. Reducerea valorilor TA

Creşterea valorilor TA peste cele normale deteriorează parenchimul renal, chiar dacă aceste valori nu se încadrează în ceea ce definim ca HTA (exemplu - un renal cronic va necesita terapie chiar şi la valori ale TA de 140/90 mmHg). Este important însă a evita hipotensiunea arterială, şocul, traumatismele, fumatul.

2. Reducerea aportului de sare

Restricţia de sare la aproximativ 2 g/zi (circa 80 mmol Na/zi) este dificil de realizat, dar este necesară şi la pacienţii fără edeme. Permite reducerea dozei de diuretice sau renunţarea la acestea.

3. Tiazidele şi Furosemidul

La pacienţii fără edeme şi creatininemie sub 2,5 mg/dl este suficientă monoterapia cu tiazidice (exemplu - Clortalidon 25-100 mg/zi). La creatininemie peste 2,5 mg/dl este necesară administrarea diureticelor de ansă (Furosemid 40-500 mg/zi).

4. Inhibitorii enzimei de conversie

Cu excepţia fosinoprilului, toţi IEC se elimină renal şi necesită ajustarea dozelor. IEC pot produce o scădere reversibilă a RFG şi o creştere a creatininemiei când RFG este dependentă de AGT II; mai pot determina hiperpotasemie în special la cei cu hipoaldosteronism hiporeninemic. Este necesară monitorizarea diurezei, creatininemiei şi a potasiului seric în prima săptămână de administrare. Când tratamentul cu IEC este iniţiat la un pacient cu funcţie renală diminuată, creatininemia poate creşte cu până la 70% fără un motiv aparent. În aceste cazuri trebuie excluse următoarele situaţii:

- stenoză bilaterală de arteră renală (sau stenoza arterei renale pe rinichi unic);
- hipovolemie severă (de obicei prin supradozare de diuretic);
- insuficienţă cardiacă congestivă;
- afecţiuni renale hiperreninemice (exemplu - boala polichistică renală, SD, endarterita din rejetul transplantului renal tratat cu ciclosporina A).

● La pacienţii cu IRC severă (creatininemie peste 6mg/dl) IEC nu mai sunt medicamente de primă alegere ca terapie antihipertensivă. Se preferă combinaţii de blocanţi de calciu şi antagonişti α-adrenergici.

● Dacă un pacient cu HTA şi IRC este refractar la terapia antihipertensivă se impune iniţierea terapiei prin dializă (care controlează HTA la majoritatea bolnavilor).

● Unele medicamente antihipertensive (sau metaboliţii lor activi) se elimină prin rinichi şi necesită ajustarea dozei în IRC. Complicaţii pot apărea din acumularea beta-blocantelor hidrofile (bradicardie) sau IEC (exantem, discrazii sanguine).

Acumularea medicamentelor antiHTA în IRC

Drog	Timp de înjumătăţire (ore)	
	Funcţie renală normală	**Insuficienţă renală**
Amilorid	6	8-144 (CI în IR)
Atenolol	6-9	15-35
Sotalol	5-8	30-50
Clonidină	6-23	39-42
Hidralazină	2-5	7-16
Captopril	0,5-2	12-40
Enalapril	10-12	15-36

IV. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ RENOVASCULARĂ (HTARV)

A. PARTICULARITĂŢI

1. Cea mai curabilă hipertensiune, indiferent de vârstă.
2. Una din puţinele cauze potenţial reversibile de insuficienţă renală cronică (IRC).
3. Incidenţa, sub 5%, creşte cu vârsta, intricându-se în patogenia HTA aterosclerotice.
4. Descoperirea unei stenoze de arteră renală la un hipertensiv nu implică - obligatoriu - relaţia de cauzalitate.
5. HTA esenţială se poate complica cu stenoză de arteră renală aterosclerotică, fără a se observa o "accelerare" a HTA.
6. Stenoza de arteră renală poate produce HTA care, treptat, devine autonomă, situaţie în care destenozarea nu mai are efect.
7. Tratamentul medical în absenţa destenozării (revascularizării) "permite" evoluţia spre ocluzie completă a arterei renale.

B. PATOGENIE

HTARV poate fi produsă prin constricţia arterei renale (sau arterelor renale), ceea ce presupune implicarea unui mecanism hormonal.

Ulterior este evidenţiată hiperreninemia, dar acesta pare a fi doar mecanismul iniţial, răspunzător de vasoconstricţie şi retenţie de sodiu. În evoluţie, HTARV devine normo- sau, de regulă, hiporeninemică.

Mecanismul este **imediat** prin hiperreninemie şi **persistent** prin retenţie de sodiu. Primul mecanism poate fi împiedicat prin administrare de inhibitori ai enzimei de conversie (IEC). În evoluţie, activitatea reninei plasmatice (ARP) scade sub normal, dar IEC au adesea efect, deşi HTA nu mai este doar angiotensindependentă. Tardiv, HTA persistă şi prin leziuni de nefroscleroză pe rinichiul contralateral.

Privitor la **persistenţa HTA**, se mai iau în discuţie: creşterea tonusului simpatic, vasopresina crescută, sinteza crescută de tromboxan. Rol **antiHTA** au: prostaglandinele (PG)

vasodilatatoare, peptidul natriuretic atrial (FNA), substanţa vasodepresoare renomedulară, *kalicreina*.

Diferenţele umorale şi evolutive ale HTA secundare stenozei uni- sau bilaterale a arterei renale se datorează valorilor variabile ale natriurezei rinichiului controlateral.

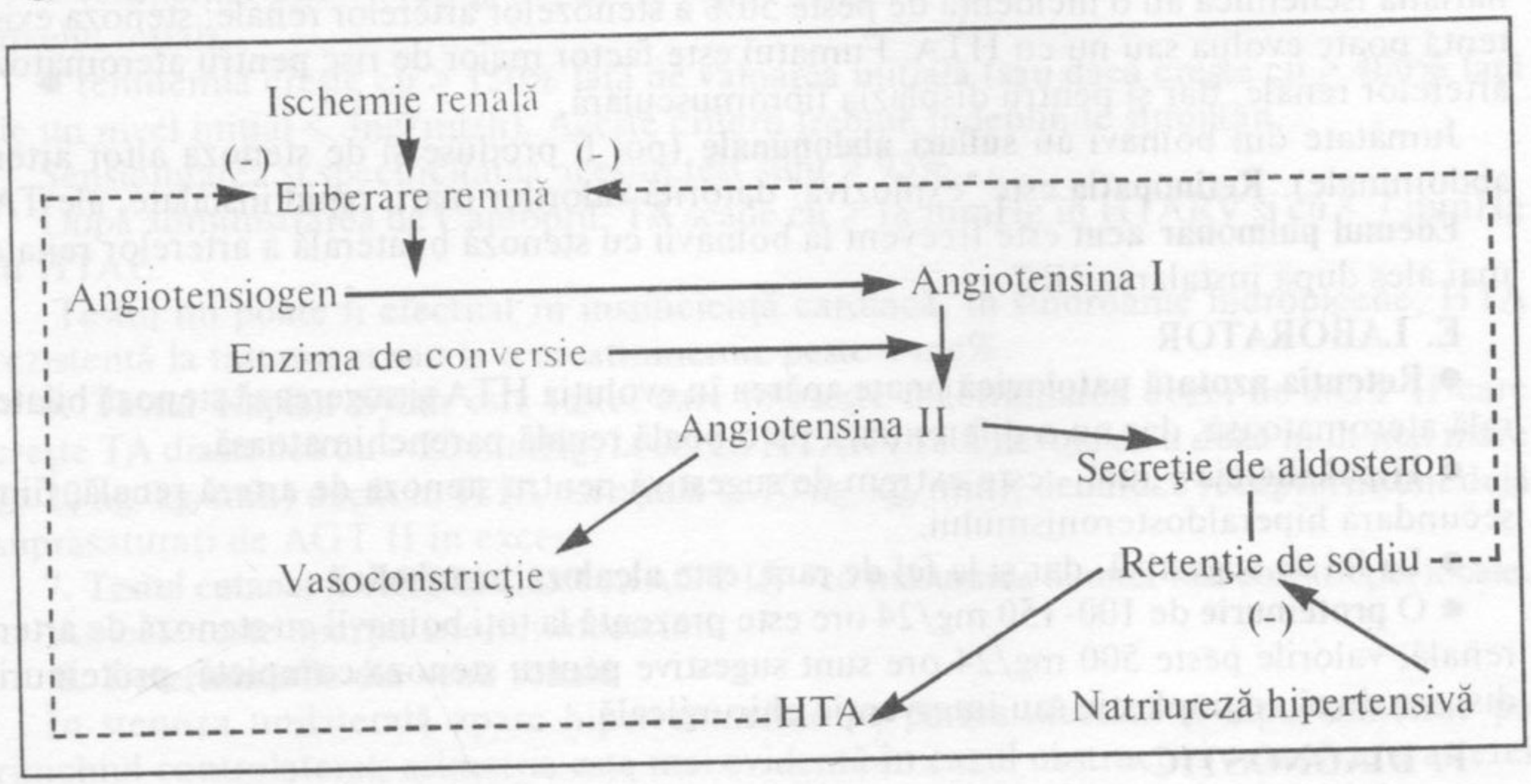
	Stenoza unilaterală	**Stenoza bilaterală**
ARP	crescută	crescută
Volemie	normală	crescută
Efectul IEC	scăzut	scăzut

Secundar ocluziei arteriale se produc:

- circulaţie colaterală, care explică lipsa atrofiei renale;
- dilataţie poststenotică, secundară jetului poststenotic.

Nu există multe studii privitoare la HTARV din stenoza bilaterală. Statistic, edemul pulmonar acut (EPA) este mai frecvent în stenoza bilaterală; revascularizarea prin angioplastie, în stenoza bilaterală, este urmată de poliurie (nu se observă în stenoza unilaterală).

În **stenoza bilaterală** sunt implicate volemia crescută şi reninemia crescută (vasoconstricţie). Rinichiul ischemic produce cantităţi crescute de PG, mai ales PGE_2, precum şi cantităţi crescute de renină; ambele pot fi supresate prin antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), mai ales de acidul acetil salicilic; deci AINS pot scădea HTARV. Angiotensina II (AGT II) scade fluxul plasmatic renal (FPR), dar cu o scădere nesemnificativă a ratei de filtrare glomerulară (RFG); ca urmare, fracţia de filtrare creşte (efectul se datorează vasoconstricţiei arteriolei aferente şi arteriolei eferente, cu predominanţa efectului pe eferentă). Astfel, blocarea AGT II creşte FPR, dar RFG (crescută prin constricţia angiotensin-dependentă a eferentei) scade. Aceasta este raţiunea renografiei cu captopril.



C. PATOLOGIA ARTERELOR RENALE

1. Leziuni ateromatoase

Sunt frecvente la bărbaţii peste 50 de ani, fumători. Apar în treimea proximală a arterelor renale, uneori chiar în ostiumul arterei renale (diferenţierea între plăcile ateromatoase proximale şi cele ostiale este importantă pentru efectuarea angioplastiei). Evoluţia - în absenţa tratamentului - este progresivă spre obstrucţie completă. Se estimează că 15% din bolnavii cu IRC au ca afecţiune cauzală HTARV.

2. Displazia fibromusculară - este responsabilă de 33% din stenozele de artere renale. Etiopatogenia este necunoscută: se iau în discuţie rolul nefroptozei şi tabagismului. Fibroplazia mediei este mai frecventă la adulţii tineri (femei), mai rară la copii. La copii este localizată ostial, însoţindu-se de venofibromatoză sau coarctaţie a aortei abdominale; leziunea este de tip **perimedial** sau **intimal** (la adulţi este **medială**). Angiografic, zone hipovascularizate (îngroşare a mediei) sunt spaţiate de zone anevrismale (aspect de "şirag de mărgele"). Nu produce ischemie completă. Cauza discutată: hiperestrogenismul - stimulator al producţiei de colagen.

3. Arterite

Arterita Takayashu apare predominant la femeile tinere şi afectează aorta şi arterele mari (inclusiv arterele renale).

4. Embolie colesterolică

În ateromatoza difuză, fragmente de plăci calcare pot provoca embolizare renală. "Evenimentul" se poate produce spontan sau după chirurgie aortică, arteriografie renală. Reacţia imediată este exacerbarea hipertensiunii cu deteriorarea funcţiei renale. Diagnosticul este confirmat arteriografic.

5. Boli ale peretelui arterial

Patologia este reprezentată de anevrisme, anevrisme disecante, fibroză postiradiere.

6. Compresie extrinsecă

Poate fi produsă de feocromocitom, chisturi, neurofibromatoză.

D. CLINIC

1. Incidenţă - sub 5% din populaţia hipertensivă; reprezintă până la 50% din HTA cu retinopatie stadiul III-IV.

2. Semne şi simptome - ca în orice HTA, dar cu evoluţie mai gravă şi instalare brutală. La tineri, mai ales la femei, în special fără antecedente familiale de HTA, cauza comună este **displazia fibromusculară**. La vârstnici, cauza frecventă este **ateromatoza arterelor renale.**

Bolnavii cu sindroame de ischemie periferică cronică aterosclerotică sau cu boală coronariană ischemică au o incidenţă de peste 50% a stenozelor arterelor renale; stenoza existentă poate evolua sau nu cu HTA. Fumatul este factor major de risc pentru ateromatoza arterelor renale, dar şi pentru displazia fibromusculară.

Jumătate din bolnavi au **sufluri abdominale** (pot fi produse şi de stenoza altor artere abdominale). **Retinopatia** este "explozivă" datorită valorilor mari, rapid instalate, ale TA. **Edemul pulmonar acut** este frecvent la bolnavii cu stenoză bilaterală a arterelor renale, mai ales după instalarea IRC.

E. LABORATOR

- **Retenţia azotată patologică** poate apărea în evoluţia HTA şi sugerează stenoză bilaterală ateromatoasă, dar nu o diferenţiază de o boală renală parenchimatoasă.
- **Hipokaliemia** - rară - este extrem de sugestivă pentru stenoza de arteră renală, fiind secundară hiperaldosteronismului.
- La fel de sugestivă, dar şi la fel de rară, este **alcaloza metabolică.**
- O **proteinurie** de 100-150 mg/24 ore este prezentă la toţi bolnavii cu stenoză de arteră renală; valorile peste 500 mg/24 ore sunt sugestive pentru stenoza completă; proteinuria dispare după angioplastie sau intervenţie chirurgicală.

F. DIAGNOSTIC

1. Suspiciunea de stenoză de arteră renală este dată de:

- HTA severă (TA diastolică > 120 mmHg);
- HTA refractară la terapia obişnuită;
- HTA cu debut recent şi evoluţie severă la pacienţi cu vârste sub 20 de ani sau peste 50 de ani;
- HTA la un bolnav cu suflu abdominal;
- HTA moderată la un fumător cu alte localizări ale aterosclerozei, la care apare o creştere rapidă a retenţiei azotate;
- Normalizarea valorilor TA sub tratament cu IEC la o HTA cu debut recent;

- Retinopatie stadiul III-IV;
- HTA veche, însoţită de agravare reversibilă a funcţiei renale sub tratament cu IEC;
- HTA veche, la un bolnav cu asimetrie a dimensiunilor rinichilor.

2. Dozarea reninei oferă date discutabile, deoarece valorile normale au o dispersie prea mare. Valori normale sunt, la adulţii în ortostatism şi cu aport normosodat, 0,4-4,5 ng/ml/h, iar în clinostatism 1,5-1,6 ng/ml/h.

3. ARP - măsurată dimineaţa, în clinostatism, este crescută la 75% din bolnavii cu stenoză de arteră renală; are valoare predictivă redusă, deoarece poate fi crescută şi în HTAE forma severă.

4. Testul Howard este folosit pentru studiul separat al funcţiei celor 2 rinichi. Impune cistoscopie şi cateterizare ureterală bilaterală, ceea ce îl face cvasineutilizabil în practica curentă.

Rinichiul ischemic are flux urinar redus cu mai mult de 50% comparativ cu rinichiul contralateral şi o reducere a natriurezei cu peste 15%.

5. Testul la Captopril

Iniţial s-au folosit teste medicamentoase cu nitroprusiat de sodiu şi hidralazine, care produceau hipotensiune cu hiperreninemie (mai mare la cei cu stenoză de arteră renală). Şi alte teste asemănătoare (propranolol sau saralazină) aparţin istoriei medicinii.

Timp de două săptămâni înainte de a se efectua testul la Captopril, subiectului i se recomandă regim alimentar normosodat; în această perioadă nu se vor administra diuretice şi inhibitori ai enzimei de conversie. În dimineaţa efectuării testului nu se administrează nici un antihipertensiv; se vor face mai multe determinări ale presiunii arteriale; se determină reninemia, după care se administrează 50 mg Captopril.

După 60 de minute se determină din nou reninemia.

Reninemia creşte după administrarea de Captopril, fenomenul fiind mai evident la cei cu stenoză de arteră renală. Ne gândim la stenoză de arteră renală dacă, după administrarea Captoprilului:

- reninemia este > 12 ng/ml/h (sau dacă creşte cu mai mult de 10 ng/ml/h faţă de nivelul iniţial);
- reninemia creşte cu > 150% faţă de valoarea iniţială (sau dacă creşte cu > 400% faţă de un nivel iniţial < 3ng/ml/h). Aceste criterii trebuie îndeplinite simultan.

Sensibilitatea şi specificitatea acestui test sunt > 95%.

După administrarea de Captopril, TA scade cu > 18 mmHg în HTARV şi cu < 7 mmHg în HTAE.

Testul nu poate fi efectuat în insuficienţă cardiacă, în sindroame hidropigene, HTA rezistentă la tratament sau la o creatininemie peste 4 mg%.

6. Testul Kaplan Sylah este testul care foloseşte determinarea dozei de AGT II care creşte TA diastolică cu > 20 mmHg; la cei cu HTARV va fi nevoie de o doză mult mai mare (> 20 ng/kg/min) decât în HTA esenţială (<10 ng/kg/min), deoarece receptorii sunt deja suprasaturaţi de AGT II în exces.

7. Testul cutanat la AGT II (IDR cu AGT II) - cu măsurarea duratei vasoconstricţiei locale. Ambele teste aparţin istoriei medicinii.

8. Determinările din vena renală

În stenoza unilaterală apare hiperreninemie pe partea afectată şi hiporeninemie pe rinichiul controlateral; asimetria este mai evidentă în cazul obstrucţiei complete a arterei renale. Raportul dintre reninemia în rinichiul ischemic şi reninemia în rinichiul controlateral în HTARV este > 2/1: fluxul venos al rinichiului ischemic este scăzut; celuilalt rinichi îi este inhibată secreţia de renină.

Hiperreninemia unilaterală este semn pentru HTARV curabilă.

9. Scintigrafia renală - se efectuează cu:

- Hippuran I^{131}, captat selectiv de rinichi, folosit pentru determinarea dimensiunilor rinichilor şi a fluxului sanguin.
- Tc^{99m}, care permite determinarea RFG.

Sensibilitatea şi specificitatea metodei sunt asemănătoare cu ale urografiei; poate fi folosită ca test-screening când urografia nu poate fi efectuată.

10. Renografia postcaptopril

Ischemia datorată stenozei de arteră renală determină o scădere a fluxului plasmatic renal: pentru a menţine în limite normale filtratul glomerular, angiotensina II în exces va produce o constricţie a arterelor aferente şi eferente, cu predominanţa efectului pe eferente. Administrarea captoprilului scade captarea radiofarmaceuticului (I^{131} pentru FSR sau Tc^{99m} pentru RFG) de către rinichiul ischemic (IEC inhibă mecanismul de menţinere a RFG prin acţiunea angiotensinei pe eferentă); administrarea prealabilă de furosemid creşte sensibilitatea testului. Sensibilitatea şi specificitatea testului sunt de 90-95 %.

Există două modalităţi de diagnostic:

- compararea separată a scintigramelor celor 2 rinichi după administrarea de captopril;
- compararea efectelor captoprilului asupra fiecărui rinichi, pe scintigrame efectuate înainte şi după administrarea acestuia.

Captarea maximă se face la 1,5-2,5 minute după injectarea radiofarmaceuticului; asimetria este considerată caracteristică dacă există un raport al captării 60%/40%.

Vârful captării este un alt indicator, el fiind întârziat pe partea stenozată; acest vârf de captare rămâne în platou 15-20 minute pe partea stenozată.

11. Urografia excretorie

Sensibilitatea metodei este de 75%; specificitate 85%. În stenoza de arteră renală scade RFG, cu reabsorbţie tubulară crescută. Aceasta duce la:

- întârzierea apariţiei substanţei de contrast;
- hiperconcentrare tardivă.

Modificările "caracteristice" HTARV (imaginea "trop belle", asimetria dimensiunilor rinichilor etc.) au fost descrise în mai multe monografii interesante pentru literatura medicală a anilor '70-'80.

Urografia nu diferenţiază o stenoză bilaterală de o boală parenchimatoasă şi nu evidenţiază stenozele ramurilor arterelor renale; iradierea bolnavului este excesivă. Nu este un test de rutină pentru HTARV decât acolo unde nu se pot face testele menţionate anterior.

12. Angiografia digitală

Astăzi este puţin folosită deoarece necesită o doză mare de substanţă de contrast şi oferă o rezoluţie inferioară arteriografiei. Sensibilitate - specificitate 90%. Nu este recomandată în insuficienţa renală cronică.

13. Angiografia cu rezonanţă magnetică

Este o tehnică neinvazivă costisitoare care poate vizualiza arterele renale; nu este un test de rutină.

14. Renografia după efort

Foloseşte I^{131} pentru scintigramă renală înainte şi după efort.

În HTARV reversibilă postchirurgical sau postangioplastie, răspunsul după efort este acelaşi ca la subiecţii normali, adică transportul radiofarmaceuticului este întârziat datorită vasoconstricţiei renale neurogene din timpul efortului. Pacienţii care au deja leziuni parenchimatoase secundare HTA (ei nu beneficiază de angioplastie) au o întârziere mult mai pronunţată.

15. Tehnica Doppler investighează şi înregistrează circulaţia arterială renală şi velocitatea profilelor din arterele renale; fluxul este accelerat imediat poststenotic sau absent. Tehnica nu detectează stenozele ramurilor arterelor renale, iar vizualizarea arterelor renale se face cu dificultate la obezi, în caz de meteorism abdominal sau după intervenţii chirurgicale recente.

Este foarte utilă pentru detectarea eventualei stenoze de arteră renală în transplantul renal.

16. Arteriografia

HTA apare la o stenoză > 75% din calibrul arterei renale; nu există o corelaţie între gradul stenozei şi severitatea HTA. Gradul stenozei poate fi exagerat prin spasmul produs de cateter sau/şi injectarea substanţei de contrast. Pentru spasmul local este utilă nifedipina.

Arteriografia renală selectivă este metoda principală de diagnosticare a HTARV, oferind detalii extrem de utile şi asupra tehnicii chirurgicale indicate.

G. TRATAMENT

● **Medical** - este recomandat, de excepţie, doar la cei la care nu se pot folosi intervenţiile care vizează revascularizarea; se preferă terapia cu blocante ale canalelor de calciu şi/sau IEC (! pot deteriora funcţia renală la unii bolnavi).

● *Chirurgical*

1. Indicaţiile nefrectomiei

Nefrectomia a fost primul tip de intervenţie chirurgicală folosit în stenoza arterei renale. Astăzi este recomandată în următoarele 3 situaţii:

- funcţia renală redusă sau absentă (rinichi atrofic).
- după ocluzia unei încercări de revascularizare.
- leziuni ale arterei renale necorectabile prin revascularizare.

Stenozările variantelor arterelor renale pot beneficia de nefrectomie parţială.

2. Revascularizarea dă rezultate mai bune la cei cu displazie fibromusculară şi la bolnavii fără retenţie azotată.

3. Endarterectomia este folosită doar la bolnavii la care predomină leziunile ostiale sau când calea de abord este aortică; se preferă by-pass-ul aorto-renal cu venă safenă, arteră hipogastrică, patch de Dacron. În cazul unei evoluţii bune, normalizarea valorilor TA se produce după 4-6 ore de la intervenţie; rinichiul creşte în dimensiuni; valorile creatininemiei scad cu > 20% din valoarea iniţială.

● **Indicaţiile intervenţiei chirurgicale în ocluzia completă a arterei renale:**

- apare nefrogramă şi există circulaţie colaterală la angiografie;
- diametrul longitudinal al rinichiului este peste 9 cm;
- există lateralizarea secreţiei de renină;
- nefroni viabili la PBR;
- urină prezentă la examenul prin cateterizare bilaterală.

Intervenţia chirurgicală oferă rezultate mult mai slabe în stenoza aterosclerotică de arteră renală, cauzele fiind:

- coexistenţa leziunilor aterosclerotice cu risc vital şi în alte organe;
- posibile embolii cu colesterol intraoperator;
- este posibil ca HTA să nu fie datorată stenozării aterosclerotice a arterei renale.

Rezultate: 50% - vindecare; 15% - ameliorare; 5% - mortalitate (22% la cei cu IRC).

4. Angioplastie transluminală percutană

Rezultate:

- în displazia fibromusculară: 60% - vindecare; 35% - ameliorare; restenozarea la 5 ani este excepţională;
- în stenoza aterosclerotică de arteră renală: 22% - vindecare; 57% - ameliorare; restenozare - 20% (35% dacă leziunea a fost ostială).

Complicaţiile angioplastiei: hematom, embolie de colesterol, disecţia sau ocluzia arterei renale.

Abţinerea de la intervenţia chirurgicală sau de la angioplastie impune o terapie medicamentoasă greu de mânuit; stenoza evoluează spre ocluzie totală.

H. CONCLUZII

Termenul de **nefropatie ischemică** defineşte leziunile parenchimatoase secundare stenozei arterei sau arterelor renale; evoluţia se face spre IRC (nefropatia ischemică reprezintă a doua cauză de IRC, după nefropatia diabetică). Maximum 5% din stenozele de arteră renală devin total ocluzive după 1 an de la diagnostic, chiar sub tratament antihipertensiv corect condus.

Stenoza de arteră renală poate exista şi la normotensivi; ea poate fi cauza HTA, poate coexista cu HTA esenţială sau poate fi efectul HTA care va accentua leziunile aterosclerotice. Din aceste motive, HTARV este definită ca o HTA care se corectează (normalizează) după destenozarea arterei (arterelor) renale.

V. NEFROSCLEROZA HIPERTENSIVĂ

Alterarea circulaţiei renale, secundară modificărilor hipertensive ale arborelui circulator, determină alterarea fluxului sanguin renal cu atrofie ischemică consecutivă a parenchimului. Rezultatul este nefroscleroza (nefroangioscleroza) hipertensivă, cauză importantă de insuficienţă renală.

Practic, nefroscleroza hipertensivă se clasifică în **benignă** sau **malignă**, în funcţie de modalitatea de evoluţie a leziunilor secundare HTA, determinată în principal de severitatea HTA.

A. NEFROANGIOSCLEROZA BENIGNĂ (NASB)

1. Definiţie - nefropatie vasculară secundară HTAE.

2. Condiţii de apariţie - NASB apare după 15-20 ani de evoluţie a unei HTAE cu valori moderat crescute (media 180-200/100 mmHg).

3. Clinic

- manifestări neuropsihice (cefalee, insomnie, astenie, palpitaţii, jenă precordială);
- clangor aortic, suflu de insuficienţă mitrală, galop diastolic.

4. Paraclinic

- semne EKG şi ecocardiografice de HVS;
- examen FO - stadiul I - II (rareori III) - artere spastice cu calibru inegal, vene sinuoase, rar hemoragii "în flacără" (fără edem papilar şi exsudate).
- sumar urină:
  - sărac, frecvent negativ;
  - hematii, leucocite rare, cilindri granuloşi sau hialini;
  - proteinurie absentă sau redusă (< 1,5g/24 ore); tratamentul eficient permite diminuarea sa. Se corelează cu gradul HTA.

5. Explorări renale

- afectare precoce - scăderea TmPAH, cu scăderea clearance PAH; consecinţa este scăderea FPR; scăderea TmPAH este secundară ischemiei tubulare;
- RFG se menţine la valori normale mult timp în evoluţia bolii, astfel încât FF (RFG/FPR) este crescută. Creşterea rezistenţei arteriolei aferente permite ca FG să sse menţină, deşi FSR este scăzut;
- natriureză crescută, independentă de încărcarea salină;
- FSR redus.

Ecografia - dimensiuni reduse bilateral, egale.

Arteriografia renală selectivă - artere cu calibru redus, sinuoase; uneori dispariţia vaselor corticale.

6. Morfopatologie

a. Macroscopic

- stadii iniţiale - rinichi cu volum uşor crescut (hiperemie locală);
- stadii avansate - volum redus, suprafaţă fin granulară de culoare roşie;
- capsulă îngroşată, aderentă;
- corticala îngustată, diferenţierea corticomedulară se face cu dificultate.

b. MO

- hipertrofia mediei arterelor mici şi arteriolelor, cu hiperplazia celulelor musculare netede, îngroşare a MB; hialinoză subintimală a arteriolei eferente şi a arteriolelor de calibru mic, depozite de hialin în jurul hilului glomerular; hiperplazia fibrelor elastice;
- hialinoza arteriolelor aferente, cu acumulare de material PAS (+);
- leziunile de hialinizare se pot extinde până la nivelul capilarelor glomerulare;
- angioscleroza arteriolelor aferente determină ischemie glomerulară cronică;
- glomeruli cu modificări variabile, de la normal la ischemie, lărgirea spaţiului mezangial.

În stadiile tardive - la nivel glomerular - depopularea celulară formează o masă compactă eozinofilică, PAS (+) şi brună la coloraţia argentică.

- pe faţa internă a capsulei - material hialin colagen care înconjoară ghemul capilar;

- atrofie tubulară, până la dispariţie;
- MBT îngroşată;
- tubi dilataţi (cilindri hialini);
- fibroza interstiţiilor; infiltrat limfoplasmocitar în jurul glomerulilor şi a focarelor de fibroză.

c. IF

- uneori depozite de IgG, IgM, C3 la nivelul pereţilor arteriolari;
- IgA şi C3 la nivel mezangial.

d. ME

- membranele bazale îngroşate în arteriloscleroză;
- degenerescenţă miocitară în intimă şi medie;
- membrane bazale capilare glomerulare îngroşate; depuneri de material translucid subendotelial;
- semilune fibrozate în spaţiul subcapsular.

7. Patogenie

Cea mai precoce leziune este **spasmul arteriolar** cu edem parietal; rezultă hipertrofie musculară şi degenerescenţă, cu depunere de elastină şi proteine coagulate.

Ischemia este responsabilă de modificările glomerulare.

Leziunile tubulare preced leziunea glomerulară.

8. Evoluţie. Prognostic. Complicaţii.

Nefroscleroza benignă are o evoluţie îndelungată. Proteinuria apare la aproximativ 30% din bolnavi, dar disfuncţia renală survine la 1/4 din bolnavi. Instalarea IRC se asociază cu o fază terminală, accelerată, malignă a HTA, până la IRC terminală.

Frecvent există complicaţii cardiovasculare: IVS, angor pectoris, AIT.

9. Diagnostic diferenţial

- nefropatii parenchimatoase bilaterale;
- BPR;
- nefropatii unilaterale (HTARV, PNC atrofică unilaterală, TBC renală, nefropatia obstructivă);
- HTA secundară (coarctaţia aortei, endocrină etc).

10. Tratament

Este reprezentat de terapia HTAE, cu prevenirea complicaţiilor şi menţinerea TA la valori convenabile.

B. NEFROANGIOSCLEROZA MALIGNĂ (NASM)

1. Definiţie - nefropatie vasculară care apare în evoluţia unei HTA esenţiale sau secundare caracterizată de valori tensionale mult crescute, cu diastolică 130-140 mmHg, neuroretinopatie la examenul FO, deteriorare bruscă a funcţiei renale şi prognostic rezervat în absenţa tratamentului.

2. Examen clinic şi diagnostic pozitiv

- istoric de HTA benignă persistentă de durată variabilă (5-25 ani), brusc agravată;
- acuze neurologice - cefalee rebelă, tulburări de vedere, cecitate, ameţeli, confuzie, convulsii, crize epileptiforme, accidente ischemice tranzitorii;
- inapetenţă, greaţă, vărsături (tablou de encefalopatie HTA);
- pierdere în greutate;
- examenul cordului - HVS, insuficienţă cardiacă, edeme care înlocuiesc hipovolemia iniţială (prin natriureză crescută).

3. Morfopatologia leziunilor renale

a. Macroscopic

- rinichi de dimensiuni reduse, egali, capsulă îngroşată, suprafaţă granulară, cicatrici;
- aspect palid cu picheteuri hemoragice +/- modificări ale unei nefropatii preexistente.

b. Microscopic

- **necroza fibrinoidă a peretelui arteriolar** şi arterial, îngroşarea intimei şi reducerea lumenului până la obstrucţie completă;
- material granular, eozinofilic, se colorează ca fibrina;

- microtromboze glomerulare, infiltrare cu PMN - arteriolită necrozantă;
- hiperplazia mucoidă şi îngroşarea intimei la nivelul arterelor mici interlobulare (reacţii pozitive pentru MPZ);
- leziunile glomerulare - necroza fibrinoidă segmentară sau focală a ghemului capilar; tromboze, obstrucţie în capilare şi arteriole aferente;
- hipercelularitate endocapilară;
- proliferare epitelială - semilune epiteliale;
- uneori hiperplazia aparatului juxtaglomerular +/- incluziuni lipidice şi hialine în podocite.

c. IF

- depozite de fibrinogen, gamaglobuline şi C în pereţii arteriolari şi focarele de necroză glomerulară.

d. ME

- tumefacţia celulelor endoteliale ale arterelor mici şi arteriolelor; lumen obstruat;
- intima îngroşată;
- miocite degenerate cu vacuole lipidice;
- forme severe - fenestrarea membranei elastice interne; media - aspect normal sau cu modificări atrofice şi degenerative;
- alterări tubulointerstiţiale - dilatare, cilindri eozinofilici în lumen, atrofie zonală, fibroză discretă interstiţială, infiltrat inflamator cronic.

4. Tablou biologic

- proteinurie variabilă (2-12 g/24 ore) care se poate agrava brusc sau poate fi prezentă în cantitate mare de la debut;
- hematurie microscopică (uneori manifestare precoce a NASM), uneori macroscopică
- leucociturie, cilindri granuloşi sau hematici;
- funcţia renală se reduce ca urmare a evoluţiei rapide a leziunilor arteriolare şi glomerulare.

5. Alte examene

- arteriografia renală - alterarea vascularizaţiei interne; nefrograma corticală este palidă şi greu vizibilă;
- creşterea VSH, a IgG serice;
- tulburări de coagulare şi fibrinoliză - sindrom de CID: trombopenie, PDF urinari, creşterea factorului VIII, scăderea fibrinogenului, creşterea sensibilităţii la urokinază, scăderea timpului de liză a euglobulinelor, +/- anemie hemolitică microangiopatică;
- semne de stimulare a SRA (secundare bilanţului sodic negativ sau leziunilor arteriolare de la nivelul aparatului juxtaglomerular) - creşterea concentraţiei angiotensinogenului, reninei şi AGT II, precum şi hiperaldosteronism secundar care poate antrena o alcaloză hipopotasemică.

6. Patogenie

La pacienţii cu HTA accelerată, arteriolele prezintă benzi alternante de constricţie şi dilataţie. Ariile de vasoconstricţie sunt rezultatul răspunsului autoreglator normal, în timp ce ariile de dilataţie reprezintă zone de întrerupere a autoreglării, care sunt mai expuse efectelor HTA şi sunt baza leziunilor tipice de necroză fibrinoidă.

Segmentele dilatate ale arteriolelor prezintă leziune endotelială şi depunere de fibrină şi alţi constituenţi plasmatici atât în spaţiul intracelular, cât şi în cel intravascular, rezultatul final fiind tromboza. Secundar se produce ischemie şi necroza ţesuturilor, cu distrucţia pereţilor arteriolari şi hemoragii care sunt markerul necrozei fibrinoide.

Anemia hemolitică microangiopatică (AHMA) - apare la un sfert din bolnavii cu HTA accelerată, dar nu este patognomonică (apare şi în SHU/PTT, GNA, IRA, IRC, rejet acut, tratament cu ciclosporină, vasculită, fenomen Schwartzman, carcinomatoză, eclampsie şi IRA postpartum). Aceste afecţiuni au în comun hemoliza cu fragmentarea eritrocitelor, CID, trombocitopenie, prezenţa de material fibrin-like în lumenul vaselor mici şi PDF crescuţi în plasmă şi urină.

Leziunile de necroză fibrinoidă arteriolară sunt consecinţa creşterii excesive a TA. Efectul HTA severe este potenţat de creşterea concentraţiei AGT II şi reninei. Odată iniţiată, hipersecreţia de renină şi AGT II promovează un cerc vicios, în care creşterea secreţiei de

AGT II determină afectare vasculară extensivă, cu ischemie renală progresivă şi hipersecreţie consecutivă de renină. În plus, creşterea TA determină natriureză de presiune, contracţie volemică şi stimularea în continuare a secreţiei de renină. Administrarea de soluţii saline supresează secreţia de renină, ceea ce încetineşte evoluţia accelerată a bolii la animalele de experienţă.

Creşterea TA se asociază cu permeabilizarea crescută a pereţilor arteriolari, ducând la acumulare intraparietală de fibrină, necroză fibrinoidă şi AH microangiopatică cu CID.

7. Evoluţie şi prognostic

- exitus în maximum 2 ani, în absenţa terapiei adecvate eficiente;
- cauzele de deces sunt insuficienţa renală, accidentele ischemice cerebrale sau coronariene;
- reducerea valorilor TA permite evoluţia spre vindecare a leziunilor de necroză fibrinoidă, precum şi a edemului papilar;
- progresia insuficienţei renale poate fi oprită (în absenţa altei nefropatii preexistente).

8. Complicaţii

- IRC;
- accident vascular cerebral;
- infarct miocardic;
- anemie hemolitică microangiopatică.

9. Diagnostic diferenţial

- impune decelarea bolii iniţiale (stenoză de arteră renală, nefropatii glomerulare etc.) pentru tratarea eventualelor cauze curabile ale HTA (feocromocitom, tumori secretate de renină etc);
- se face cu NASB şi cu HTA secundară renală.

10. Tratament

- profilactic - terapia promptă şi controlată a HTA.
- curativ - reducerea rapidă a valorilor TA prin terapie de urgenţă.

VI. BREVIAR DE TERAPIE ANTIHIPERTENSIVĂ

Proprietăţile farmacologice ale agenţilor antihipertensivi

Medicamente	Doza (mg/zi)	Doza/zi	Mecanisme de acţiune	Observaţii
DIURETICE				
Tiazidice				
Bendroflumetiazid	2,5-5	1	Scăderea sodiului total	Sunt mai eficace decât diuretice-
Benztiazid	12,5-50	1	şi a volumului extracelular.	cele de ansă dacă creatininemia
Clorotiazida	125-500	2	Scade răspunsul vascular	este<2,5mg/dl sau
Clortalidona	12,5-25	1	la agoniştii vasoconstrictori.	Clcr < 30ml/min
Ciclotiazida	1-2	1	Iniţial, scade DC. Cronic, DC	
Hidroclorotiazida	12,5-50	1	rămâne nemodificat şi scade	
Hidroflumetiazida	12,5-50	1	SVR.	
Indapamida	2,5-5	1		
Meticlotiazida	2,5-5	1		
Metolazona	0,5-5	1		
Politiazida	1-4	1		
Quinetazona	25-100	1		
Triclormetiazida	1-4	1		
Diuretice de ansă				
Furosemid	20-320	2	Vezi tiazide	Sunt eficiente şi la pacienţii cu
Bumetanid	0,5-5	2		IR sau insuficienţă
Acid etacrinic	25-100	2		cardiacă congestivă.
Torasemid	5-20	1		
Economisitoare de potasiu				
Amilorid	5-10	1-2	Creşte reabsorbţia K+.	Eficienţă slabă.

Spironolactonă	25-100	2-3	Antagonist al aldosteronului.	Poate duce la hiperkalemie la pacienţii cu creatininemie > 2,5mg/dl, mai ales când este asociat cu IEC, supliment de K+ sau AINS.
Triamteren	50-150	2		
INHIBITORI ADRENERGICI				
• Betablocante				
Cardioselective				
Atenolol	25-100	1	Inbibă β1-receptorii.	La doze mari pot inhiba şi β2-receptorii.
Betaxolol	5-40	1	Scad DC. Cresc SVR.	
Metoprolol	50-200	1-2	Scad ARP.	
Neselective				
Nadolol	20-240	1	Inhibă β1 şi β2-receptorii.	Efecte adverse metabolice.
Propranolol	40-240	1-2		
Timolol	20-40	2		
• Cu activitate simpatomimetică intrinsecă				
Acebutolol	200-1200	2	Au activitate parţial agonistă pe receptorii β-adrenetgici. Scad SVR. DC rămâne nemodificat.	Cu excepţia bradicardiei nu au alte avantaje. Produc mai puţine efecte metabolice decât celelalte β-blocante.
Carteolol	2-10	1		
Penbutolol	20-80	1		
Pindolol	10-60	2		
• α-β-blocante				
Labetalol	200-1200	2	Aceiaşi activitate ca β-blocantele + activitate α-blocantă. Scad SVR. DC nemodificat.	Hipotensiune ortostatică. Mai puţine efecte adverse metabolice.
ANTIADRENERGICE				
• Acţiune centrală				
a-Metildopa	250-1500	2	Stimulează receptorii α-adrenergici centrali, cu inhibarea activităţii simpatice eferente. Scad SVR.	
Clonidină	0,1-0,6	2		
Clonidină TTS	0,1-0,3	1/săpt.		
Guanabenz	4-64	2		
Guanfacina	1-3	1		
• Cu acţiune periferică				
Guanadrel	10-75	2	Inhibă eliberarea norepinefrinei din terminaţiile simpatice. Scad SVR. Depleţie de norepinefrină.	Hipotensiune ortostatică şi disfuncţie sexuală. Simptome neurologice.
Guanetidina	10-100	1		
Rezerpina	0,025-0,25	1		
• Cu acţiune pe receptorii α1				
Doxazosin	2-16	1	Inhibă receptorii 1-adrenergici.	Efect de primă-doză.
Hipotensiune posturală.				
Prazosin	2-20	1-2	Scad SVR. DC neinfluenţat sau crescut.	Utile în hipertrofia de prostată.
Terazosin	1-20	1		
INHIBITORI DE ENZIMĂ DE CONVERSIE				
Benazeprii	10-40	1	Blochează conversia AI în AII Scade aldosteronul. Cresc PG vasodilatatoare şi bradikinina. Scad SVR. Nu modifică DC.	În asociere cu diuretice dau hipotensiune. Pot da hiperkalemie la cei cu IRC, cu hipoaldosteronism sau la cei care primesc diuretice economisitoare de potasiu sau AINS. Pot da IRA la cei cu stenoză de arteră renală bilaterală, stenoză artera renală pe rinichi unic, la creatinină > 3mg/dl.
Captopril	12,5-100	2		
Cilazapril	2,5-5	1-2		
Enalapril	2,5-40	1-2		
Fosinopril	10-40	1-2		
Lisinopril	5-40	1		
Perindopril	1-16	1-2		
Quinapril	5-80	1-2		
Ramipril	1,25-20	1-2		
Spirapril	12,5-50	1-2		
ANTAGONIŞTI AI CANALELOR DE CALCIU				
Diltiazem	80-360	3	Blochează intrarea Ca++ în celula musculară netedă inducând vasodilataţie. Scad SVR. Nu modifică DC.	Inhibă canalele de calciu din cord cu scăderea frecvenţei cardiace. Pot da blocuri AV, mai ales dacă sunt asociate cu β-blocante.
Diltiazem SR	120-360	2		
Diltiazem LP	180-360	1		
Verapamil	80-480	2		
Verapamil LP	120-480	1		

Dihidropiridine				
Amlodipină	2,5-10	1	Ca diltiazem şi verapamil. Pot creşte frecvenţa cardiacă şi DC.	Sunt vasodilatatoare mai eficiente ca diltiazemul şi verapamilul. Pot da cefalee, tahicardie, edeme.
Felodipina	5-20	2		
Isradipina	2,5-10	2		
Nicardipina	60-120	3		
Nifedipina	30-120	3		
Nifedipina LP	30-120	1		
VASODILATATOARE CU ACŢIUNE DIRECTĂ				
Hidralazina	50-200	2-4	Relaxare directă a musculaturii netede, cu vasodilataţie. Scad SVR, cresc DC.	Eficienţă limitată dacă se administrează ca terapie unică (retenţie hidrică şi tahicardie). Trebuie asociate cu diuretice sau β-blocante.
Minoxidil	2,5-80	1		
Nitroprusiat				

SVR = rezistenţa vasculară sistemică

Cele mai frecvente reacţii adverse ale antihipertensivelor

MEDICAMENTE	REACŢII ADVERSE	OBSERVAŢII
Diuretice		
Tiazidice şi înrudite	Hipokalemie, hipomagneziemie, hiponatremie, hiperuricemie, hipocalcemie, intoleranţă la glucide, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, impotenţă.	Sunt ineficiente atunci când RFG < 30ml/min. HipoK creşte toxicitatea digitalică. Pot precipita atacul de gută.
De ansă	Ca cele pentru tiazidice, fără hipocalcemie.	Sunt eficiente la RFG < 30ml/min. IR. Riscul hiperK este crescut de IEC şi AINS.
Economisitoare de K	Hiperkalemie	
- Amilorid		
- Spironolactonă	Spironolactona poate da tulburări ale ciclului menstrual, ginecomastie, scăderea libidoului.	
- Triamteren		
β-blocante	Bronhospasm, insomnii, fenomene Raynaud. Agravează insuficienţa arterială periferică. Agravează hipoglicemia şi maschează hipoglicemia din DZ tip I. Cresc TGL. Scad HDL.	Se evită la pacienţii cu astm bronşic, BPOC, BAV gr.II şi III, boala nodului sinusal, DZ tip I, boli vasculare. Dacă se sistează brusc, pot precipita IMA.
α-β-blocante		Ca β-blocantele
- Labetalol	Hipotensiune ortostatică	Ca β-blocantele.
IEC	Tuse, rash, edem angioneurotic, hiperkalemie, disgeuzie. Rar, neutropenie şi SN.	Hipotensiune la pacienţii care primesc diuretice sau care au ICC. IRA poate apărea la cei cu stenoză de a.renală bilaterală sau stenoză de a.renală pe rinichi unic, la cei cu ICC sau IR preexistentă. CI în sarcină.
Antagonişti ai canalelor de calciu		
Dihidropiridine	Cefalee, edeme, tahicardie, hiperplazie gingivală, greaţă.	Au acţiune uşoară inotrop negativă. Amlodipina poate îmbunătăţi toleranţa la efort a pacienţilor cu ICC cls.1-2 trataţi cu diuretice, - -- digitală şi IEC.
- Amlodipină		
- Felodipină		
- Isradipină		
- Nicardipină		
- Nifedipină		
Diltiazem şi verapamil	Cefalee, hiperplazie gingivală, constipaţie (mai ales verapamilul), BAV, edeme.	Nu se folosesc la pacienţii cu boala nodului sinusal, BAV gr.II-III şi la cei cu FEVS scăzută. Pot fi utile la cei cu insuficienţă cardiacă diastolică.
Vasodilatatoare directe	Cefalee, tahicardie, retenţie hidrică, angor.	Pot precipita angorul sau IMA la pacienţii cu coronaropatie. Trebuie combinate cu α-blocante şi diuretic.
- Hidralazina		Test pozitiv pentru Ac antinucleari.
- Minoxidil		Hipertricoză, pericardită.

Antiadrenergice		
Cu acţiune centrală		
- Clonidină - Guanabenz - Guanfacină	Sedare, uscăciunea gurii, oboseală, hipotensiune ortostatică.	La întreruperea bruscă, poate apărea rebound hipertensiv, mai ales dacă se se asociază cu β-blocante.
- Clonidină TTS	Aceleaşi ca pentru clonidină. Poate da rash cutanat la nivelul plasturelui.	
- Metildopa	Aceleaşi ca pentru clonidină	Afectare hepatică, anemie hemolitică cu test Coombs (+), febră.
Cu acţiune periferică		
- α1-blocante	Fenomenul de primă doză, hipotensiune ortostatică, palpitaţii, cefalee, greaţă, diaree.	Scade HDL şi creşte LDL.
- Guanetidină	Hipotensiune ortostatică, impotenţă, diaree.	Hipotensiune ortostatică severă.
- Guanadrel - Rezerpină	Letargie, depresie, congestie nazală.	CI la pacienţii cu istoric de depresie şi ulcer peptic.

VII. TROMBOZA DE VENA RENALĂ

Tromboza de venă renală (TVR) afectează în general copiii sub 1 an şi adulţii între 30-50 ani. Poate fi uni sau bilaterală.

A. ETIOLOGIE

Tromboza de venă renală, uni sau bilaterală, poate fi produsă secundar încetinirii fluxului sanguin din vena renală (**"stază venoasă"**) prin:

1. împiedicarea reîntoarcerii sângelui către inimă: compresiune venoasă prin mase retroperitoneale (hematom postchirurgical sau posttraumatic, tumori, uter gravid); tromboză de venă cavă; pericardită constrictivă; insuficienţă cardiacă; invazie neoplazică a venei renale sau venei cave inferioare.

2. scăderea perfuziei intrarenale (exemplu în amiloidoză)

3. Un alt mecanism implicat este prin **hipercoagulabilitatea sanguină** în: sarcină, deshidratări masive (în special la copii), după tratament cu diuretice, anticoncepţionale orale, steroizi; carcinom; sindrom nefrotic (din glomerulonefritele membranoase, membranoproliferative, amiloidoză, nefrita lupică) etc.

TVR apare mai rar în sindroamele nefrotice din diabet zaharat, scleroză focală şi leziuni minime; incidenţa este mai mare în bolile glomerulare primitive decât în cele secundare.

B. ANATOMOPATOLOGIE

1. Macroscopic se evidenţiază rinichi mai mari uni sau bilateral.

2. În fazele iniţiale **modificările microscopice renale** sunt minime; ulterior MO şi ME evidenţiază tendinţă la marginaţie periferică de leucocite polimorfonucleare, îngroşarea membranei bazale glomerulare, edem şi infiltrat interstiţial şi atrofie tubulară progresivă. Când TVR complică un sindrom nefrotic, examenul histopatologic indică modificările caracteristice glomerulonefritei de bază, cel mai frecvent glomerulonefrită membranoproliferativă sau membranoasă.

C. PATOGENIA este neprecizată.

Se discută participarea izolată sau intricată a unor factori:

- locali (obstrucţia fluxului sanguin renal şi "stază");
- imuni;
- hipercoagulabilitate (prin mecanisme diferite la copii şi adulţi) şi/sau CID.

D. DIAGNOSTIC

Semnele clinice depind de modul de instalare a trombozei (acut sau cronic) şi de extinderea ei (complet sau incomplet, uni sau bilateral).

1. În forma acută, tabloul este asemănător IRA: dureri lombare uni sau bilaterale,

embolie pulmonară cu hemoptizii, tromboflebită la membrele inferioare, edeme asimetrice, greţuri, vărsături, oligoanurie; uneori HTA şi varicocel stâng, vene abdominale dilatate.

2. **Formele cronice** sunt în general asimptomatice, tabloul clinico-biologic este cel de sindrom nefrotic, cu deteriorare lentă a funcţiei renale, rar HTA. Frecvent, embolia pulmonară este prima manifestare.

3. **Semnele extrarenale** depind de etiologia TVR.

E. LABORATOR

1. **Modificări bioumorale:** hipoalbuminemie, hiperlipidemie, scăderea antitrombinei III, acidoză hipercloremică, retenţie azotată progresivă.

2. **Modificări urinare** (asemănătoare SN impur): proteinurie masivă (cu valori mai mari de 3,5 g/24 ore/ 1,73 m^2), hematurie macroscopică, glicozurie, creşterea PDF.

F. IMAGISTICA

1. **UIV:** rinichi măriţi de volum, inegali ca funcţie şi dimensiuni, uneori apare rinichi mut funcţional, mai ales când tromboza s-a dezvoltat rapid şi nu a avut timp să se dezvolte circulaţie colaterală. Calicele sunt alungite, edematiate. În trombozele cronice, circulaţia colaterală poate produce ancoşarea ureterului proximal.

2. **Radiografile pulmonare** sau **TC pulmonară** evidenţiază defecte tipice de embolizare arterială pulmonară.

3. **Echografia renală cu examen Doppler** sau **RMN** sunt tehnici pentru screening-ul pacienţilor cu risc crecut de a dezvolta TVR, dar reacţii fals pozitive.

4. Valoare diagnostică (în vizualizarea directă a ocluziei trombotice) are **cavografia inferioară în flux liber, flebografia renală selectivă** când vena cavă este liberă.

G. DIAGNOSTICUL se bazează pe coroborarea elementelor clinico-biologice şi imagistice.

La tineri, pentru existenţa unei TVR pledează o deteriorare neaşteptată relativ acută a funcţiei renale şi/sau exacerbarea proteinuriei şi hematuriei în condiţiile de sindrom nefrotic, sarcină, traumatisme, tratament cu anticoncepţionale orale etc.

La vârstnici, emboliile pulmonare repetate, accentuarea hipertensiunii arteriale pot sugera instalarea unei tromboze progresive.

H. EVOLUŢIA ŞI PROGNOSTICUL sunt în general nefavorabile în forma acută. Forma de instalare cronică a TVR duce la deteriorarea progresivă a funcţiei renale.

I. TRATAMENTUL

- **anticoagulante** în trombozele acute: unii autori indică heparinizarea o săptămână (prezenţa deficitului de antitrombină III reduce eficienţa heparinei), urmată de dicumarinice 6 luni; sub terapie anticoagulantă se constată diminuarea proteinuriei, îmbunătăţirea funcţiei renale, recanalizarea venelor renale;
- în trombozele cronice anticoagulantele, de asemenea indicate, nu par a influenţa deteriorarea funcţiei renale;
- **liza trombului** în prezenţa insuficienţei renale acute;
- **trombectomie** chirurgicală în situaţii deosebite;
- **nefrectomie** la tineri (infarct renal venos cu risc vital);
- profilaxia accidentelor tromboembolice în toate SN cu albuminemie sub 2,5g%.

VII. TROMBOZA ŞI EMBOLIA ARTEREI RENALE - INFARCTUL RENAL

A. DEFINIŢIE

Infarctul renal defineşte necroza unei porţiuni a parenchimului renal consecutivă unei tromboze sau embolii a arterelor renale mari, mijlocii sau a ramurilor acestora.

B. ETIOLOGIE - tromboza se poate instala:

1. **spontan** - în ateroscleroza aortei şi arterei renale, vasculite (cu afectarea arterei renale), boli inflamatorii ale aortei şi arterei renale (exemplu - TBC, micoze), stări de hipercoagulabilitate (exemplu - SN), microangiopatii trombotice etc.

2. **indus** - posttraumatic, după arteriografie renală, angioplastie transluminală percutană, transplant renal etc.

3. **Surse de emboli:**

- cardiace: fibrilaţie atrială sau alte aritmii, endocardită infecţioasă, infarct miocardic cu tromboză murală etc;
- necardiace: emboli grăsoşi, tumorali, paradoxali.

Infarctul renal poate fi unic sau multiplu.

C. MORFOPATOLOGIE

1. Macroscopic - infarct renal cu formă triunghiulară, cu vârful spre hil, înconjurat de o zonă congestivă hiperemică;

2. Microscopic se evidenţiază necroza tubilor renali, obstrucţia lumenului şi dispariţia conturului glomerular.

D. DIAGNOSTIC

Diagnosticul se face pe seama manifestărilor clinico-biologice de mai sus, în contextul unor circumstanţe favorizante. De menţionat importanţa stabilirii diagnosticului rapid în vederea instituirii unui tratament precoce.

1. Semnele clinice - alături de semnele bolii de bază, manifestările renale sunt variabile, în funcţie de extinderea infarctului: în infarctele mari sunt prezente dureri lombare, abdominale, greaţă, vomă, febră, creşterea valorilor TA (de obicei după 2-8 zile, prin hiperreninism), oligurie/anurie.

2. Modificări biologice - relevă retenţie azotată (corespunzătoare unei IRA în prezenţa unui infarct renal bilateral sau pe rinichi unic); proteinurie redusă, hematurie microscopică, sindrom inflamator (leucocitoză, creşterea VSH); modificări enzimatice (creşterea GOT, LDH, fosfatazei alcaline, CPK).

3. Examinările radiologice

- la **urografia i.v.**: zone hipo sau afuncţionale;
- **arteriografia renală selectivă** indică semne **directe** în embolie (amputaţia unei artere renale sau îngustarea progresivă "în cioc de flaut" în tromboză) şi semne **indirecte** (circulaţie colaterală, reducerea dimensiunilor rinichiului afectat) de ocluzie arterială;
- sunt utile pentru diagnostic **nefrograma izotopică** şi, eventual, **tomografia computerizată;**
- **BPR** se recomandă atunci când se suspectează embolia cu trombi de colesterol.

E. EVOLUŢIE - favorabilă sau progresivă, spre insuficienţă renală.

F. PROGNOSTICUL - depinde de mărimea infarctului.

G. TRATAMENT

Obiectivele terapiei vizează păstrarea funcţiei renale şi prevenirea sau tratarea HTA. Mijloacele de tratament, medicamentos sau chirurgical, depind de starea pacientului şi de extinderea zonei de infarct. Se recomandă:

- **trombectomie** în tromboza arterială (cât mai rapid posibil în obstrucţia bilaterală sau pe rinichi unic şi tromboza traumatică). Revascularizarea peste 18 ore nu este posibilă decât de excepţie;
- **tromboliză** cu strepto sau urokinază când trombectomia nu este posibilă;
- **nefrectomie** segmentară sau totală;
- **cumarinice** în emboliile de origine cardiacă;
- **controlul tensiunii arteriale;**
- **tratament conservator** sau cu **hemodializă** în insuficienţa renală;
- **tratament simptomatic** în emboliile prin colesterol.

Bibliografie

- *Brenner BM, Rector FC: The Kidney, WB Saunders, 1996*
- *Brod J, Bahlmann J, Cachovan M, Pretschner P: Development of hypertension in renal disease. Clin Sci 64, 1983*

- *Campese VM, Parise M, Karubian F, Bigazzi R: Abnormal renal hemodynamics in black salt-sensitive patients with hypertension. Hypertension 18, 1991*

- *Ciocâlteu Al: Actualităţi în tratamentul cu diuretice. Revista Medicală Română, vol XLII, nr 2, 1995*

- *Ciocâlteu Al, Andronescu D, Mănescu M, Oprişan D: Hipertensiunea arterială renovasculară. Infomedica nr 1(22), 1996*

- *Ciocâlteu Al, Mănescu M: Tratamentul hipertensiunii arteriale în insuficienţa renală cronică. Infomedica 3 (15), 1995*

- *Davidson RA, Wilcox CS: Newer tests for the diagnosis of renovascular disease. JAMA 268, 1992*

- *Dzau VJ, Gibbons GH: Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. Hypertension 18(suppl.III), 1991*

- *Fergany A, Novick AC, Goldfarb D: Management of atherosclerotic renal artery disease in younger patients. J Urol 151, 1994*

- *Fletcher AE, Bulpitt CJ: Current concepts: how far should blood pressure be lowered? New Engl J Med 326, 1992*

- *Fry WJ: Surgical management of chidhood renovascular hypertension. Surg Clin North Am 65, 1985*

- *Glorioso N, Laragh JH, Rappelli A: Renovascular Hypertension. Raven Press, New York, 1987*

- *Gluhovschi Gh: Rinichiul şi hipertensiunea arterială, Helicon 1996, Timişoara*

- *Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994*

- *Hingorani AD, Brown MJ: Identifying the genes for human hypertension, Nephrol Dial Transpl nr4, 1996*

- *Hori K, Onoyama K, Iseki K: Hemodynamic changes by recombinant human erythropoietin (rHuEPO) in the treatment of anemic hemodialysed patients. Clin Nephrol 33, 1990*

- *Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby-Year Book, 1995*

- *Kaplan NM: Clinical hypertension, ed 6, Williams & Wilkins, Baltimore, 1994*

- *Kaplan NM: Metabolic aspect of hypertension, Science Press, 1994*

- *Laragh JH, Brenner BM: Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management, Raven Press, New York, 1990*

- *Lessman RK, Johnson SF, Coburn JW, Kaufman JJ: Renal artery embolism. Clinical features and long-term follow-up of 17 cases. Ann Intern Med 89, 1978*

- *Mann SJ, Pickering TG, Sos TA, Uzzo RG, Sarkar S, Friend K, Rackson ME, Laragh JH: Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis: accuracy and limitations. Am J Med 90, 1991*

- *Maslowski AH, Nicholls MG, Espiner EA: Mechanisms in human renovascular hypertension. Hypertension 5, 1983*

- *Massry SG, Glassock RJ: Textbook of Nephrology, ed 3, Williams and Wilkins, Baltimore,1995*

- *Mănescu N, Georgescu L, Romoşan I, Voiculescu MM, Voiculescu M: Nefropatiile secundare, Editura Academiei Române, 1986*

- *Mulvany MJ, Aalkjaer C: Structure and function of small arteries. Physiol Rev 70, 1991*

- *Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S: Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. Proc Natl Acad Sci USA 86, 1989*

- *Robinson JIS, Nicholls MG: The renin-angiotensin system: biochemistry, physiology, pathophysiology and therapeutics. Gauer Medical Publishing, New York, 1993*

- *Rosen PR, Treves S, Ingelfinger J: Hypertension in children. Am J Dis Child 139, 1985*

- *Schrier RW, Gottschalk CW: The Diseases of the Kidney. Little, Brown, Boston, 1993*

- *Stone WJ: Grand Rounds in Nephrology, Mosby-Year Book, 1992*

- *Vaughan ED: Renovascular hypertension. Kidney Int 27, 1985*

- *Wilking SV, Belanger A, Kannel WB, D'Agostino RB, Steel K: Determinants of isolated systolic hypertension. JAMA 260, 1988*

- *Ursea N: Tratat de nefrologie, editura Artprint, Bucreşti, 1994*

- *Zimbler MS, Pickering TG, Sos TA, Laragh JH: Proteinuria in renovascular hypertension and the effects of renal angioplasty. Am J Cardiol 59, 1987*

- *Zucchelli P, Zucchala A: Ischemic nephropaty in the elderly. Contrib Nephrol 105, 1993*

capitolul 9

RINICHIUL ÎN ALTE BOLI

Dan Olteanu, Alexandru Ciocâlteu, Daniela Rădulescu, Dorin Ionescu

I. RINICHIUL ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC (LES)

A. CRITERIILE ARA de diagnostic şi clasificare a LES:

1. rash malar;
2. rash discoid;
3. fotosensibilitate;
4. ulceraţii ale mucoasei orale;
5. artrită;
6. serozită (pleurită/pericardită);
7. leziune renală (proteinurie în 24 ore > 500 mg sau sediment încărcat);
8. tulburări neurologice (convulsii sau psihoză);
9. modificări hematologice (anemie hemolitică, leucopenie, limfocitopenie sau trombocitopenie);
10. dereglare imunologică (celule LE, anticorpi anti-ADN, anti Sm, VDRL fals pozitiv);
11. prezenţa anticorpilor antinucleari;

Aceste criterii au specificitate şi sensibilitate 96%; sunt folosite mai mult pentru clasificare decât în scop diagnostic. Prezenţa a cel puţin 4 dintre ele asigură diagnosticul pozitiv de LES.

B. DETERMINAREA RENALĂ A LES stabilită prin criterii clinice (proteinurie, sediment alterat, insuficienţă renală) - are frecvenţă variabilă (30-90%). Frecvenţa afectării renale este de 90% dacă se utilizează procedee bioptice şi anatomopatologice (prin studii imunohistochimice toţi bolnavii investigaţi au semne de leziune renală). Gradul exprimării clinice a afectării renale este extrem de variabil, de la proteinurie discretă până la insuficienţă renală rapid progresivă. S-a observat că leziunile renale sunt benigne la bolnavii cu LES fără prezenţa de anticorpi antinucleari, precum şi la cei cu leziuni cutanate necicatriceale.s

C. CARACTERISTICI CLINICE

LES poate afecta orice sex la orice vârstă, cu predominanţa femeilor tinere - 90% din pacienţi sunt femei în decada a treia de vârstă.

● **Manifestările extrarenale** se datorează afectării seroaselor (pleura şi pericardul), articulaţiilor, pielii, cordului şi valvelor, plămânului, tractului respirator, sângelui şi organelor hematoformatoare, ficatului şi SNC-ului. Asocierea cu unele boli virale (herpes zoster, herpes simplex) sau cu sindromul Sjögren nu este rară. Sindromul Raynaud este prezent

în 40% din cazuri, asociat cu afectare renală blândă, progresivă. Simptomatologia este accentuată de expunerea la soare, anumite droguri (estrogeni, penicilină, hidralazină) sau ingestia unor alimente; manifestările renale sunt exacerbate de fumat.

● **Afectarea renală** este egal reprezentată la orice vârstă, cu debut precoce - de cele mai multe ori chiar de la diagnosticarea bolii. La nou născuţii mamelor bolnave de LES, prezentând sindrom lupus-like tranzitoriu, leziunile renale sunt rare.

Bolnavii cu LES pot dezvolta orice sindrom glomerular:

- 2/3 din bolnavi prezintă **sindrom nefrotic**, asociat sau nu cu grade variabile de insuficienţă renală (6% din SN au LES drept etiologie, iar dintre femeile tinere cu SN, 16% sunt diagnosticate cu LES);
- **reducerea RFG** apare la 1/6 din bolnavi;
- frecvenţa **HTA** în LES este mare, nu întotdeauna secundară afectării renale; este un important factor prognostic al evoluţiei bolii.

După instalarea IRC, activitatea bolii tinde să scadă; la bolnavii dializaţi puseele de activitate sunt extrem de rare, însă odată apărute denotă un prognostic nefavorabil.

● Prezenţa unui **factor anticoagulant circulant** este dovedită pe baza unui timp parţial de tromboplastină prelungit, care persistă şi după diluţia 1:1 a serului cu plasmă normală; aceşti bolnavi dezvoltă complicaţii trombotice arteriale şi venoase sau purpură trombotică trombocitopenică, dar la ei afectarea renală s-a dovedit a fi mult mai blândă; doar o mică parte suferă efectele unei microangiopatii trombotice însoţite de depuneri glomerulare de fibrină - elemente de prognostic nefavorabil. În serul acestor bolnavi au fost decelaţi anticorpi (Ac) anticardiolipină izotip IgG (izotipul IgM al Ac respectivi asociază mai frecvent ulcere tegumentare şi tromboze arteriale) a căror prezenţă implică rezistenţa la tratamentul cu steroizi şi citotoxice şi impune terapie anticoagulantă de lungă durată la pacienţii cu tromboze arteriale sau venoase.

● Un alt tip de afectare renală îl reprezintă **trombii glomerulari hialini**, formaţi din complexe imune a căror cauză de depunere este controversată:

- agresarea celulei endoteliale prin complexe imune circulante şi activarea complementului;
- Ac specifici împotriva factorilor de coagulare fosfolipidici;
- deficitul secreţiei de prostaglandină I (prostaciclină);
- deficitul de antitrombină 3;
- activarea trombocitelor.

Evoluţia glomerulilor la care biopsia detectează prezenţa trombilor este către cicatrizare-scleroză glomerulară. Tratamentul cu ANCROD - agent nou defibrinant - a dat rezultate bune la bolnavii cu tromboze glomerulare hialine.

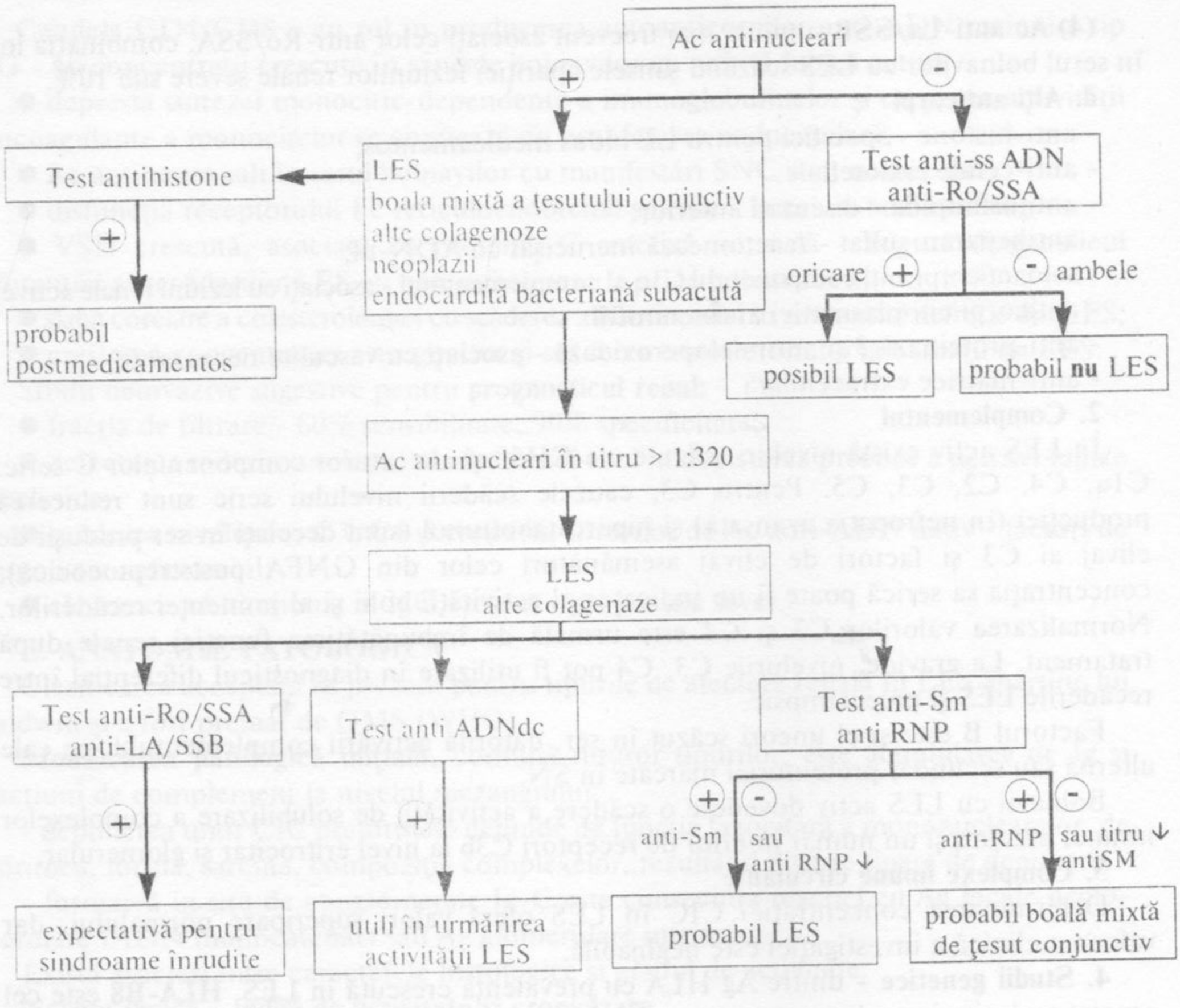
D. TESTE DE LABORATOR

1. Producţia de anticorpi

Rolul reactivităţii încrucişate ca mecanism al depunerii Ac în nefrita lupică este incert. S-au demonstrat idiotipuri specifice ale autoAc renali la mai mulţi pacienţi cu LES neînrudiţi, ceea ce ar demonstra provenienţa Ac dintr-o genă comună a celulei germinale.

a. Ac antinucleari

Detectarea lor în imunofluorescenţă indirectă oferă 90% sensibilitate, dar numai 70% specificitate pentru LES deoarece apar şi la bolnavii cu poliartrită reumatoidă, sindrom Sjögren, sclerodermie, polimiozită, hepatită cronică activă, mononucleoză infecţioasă, endocardită, malarie, lepră, precum şi la vârstnici. Sunt de cele mai multe ori de tip IgG, dar pot fi şi IgA, M, E. Testarea prin imunofluorescenţă indirectă utilizând ca substrat nuclear secţiuni de ficat sau rinichi congelat de şoarece (FANA-test = fluorescent antinuclear antibody) este cea mai fidelă metodă de determinare. Majoritatea pacienţilor la care testul este negativ (4% din total) prezintă Ac anti ss-ADN (ADN monocatenar). La unii pacienţi detectarea Ac antinucleari este posibilă numai după disocierea in vitro a complexelor circulante Ag - Ac. Titrurile FANA nu reflectă severitatea bolii.



b. Ac anti-ADN

În comparaţie cu Ac antinucleari, Ac anti-ADN dublu catenar sunt mai specifici, dar mai puţin sensibili (70%). Sunt diagnosticaţi prin tehnica radioimunologică Farr sau prin testul imunofluorescenţei cu ADN nativ circular de Crithidia Luciliae, aceasta din urmă fiind specifică Ac fixatori de complement - asociaţi mai frecvent cu afectarea renală.

Ac anti-ADN monocatenar sunt mai frecvent depistaţi la pacienţi cu LES, dar au specificitate mică, fiind întâlniţi şi în boli ca: poliartrita reumatoidă, sindrom Sjögren, hepatita cronică activă, sclerodermie. ADN-ul liber circulant care poate fi eliberat în sânge din celulele necrozate furnizează Ag pentru formarea complexelor imune circulante.

c. Ac anti non-ADN nuclear şi anti-antigene citosolice

Antigenele ribonucleare ce produc Ac detectabili în LES sunt: Sm, nRNP, Ro/SSA şi La/SSB. Primele două sunt derivate ale unui antigen nuclear specific din timus (ENA saline - extractable nuclear antigen).

(1) Antigenul Sm este componenta minoră, ribonucleazo-insensibilă a ENA; prezenţa Ac antiSm este corelată cu o frecvenţă crescută a leziunilor renale, a vasculitei cutanate, manifestărilor cardiopulmonare, fiind factor de prognostic defavorabil.

(2) Antigenul nRNP este component major, ribonucleazo-sensibil, al ENA; Ac anti-nRNP apar la 30-40 % din bolnavii cu LES, dar sunt prezenţi şi în alte colagenoze; prezenţa Ac anti-nRNP este corelată cu aşa numitul sindrom clinic al bolii mixte de ţesut conjunctiv - sclerodermie+LES+polimiozită.

(3) Ac anti-Ro/SSA apar în lupusul neonatal, lupusul eritematos cutanat subacut şi sindromul lupus-like FANA-negativ (caracterizat prin vasculită, leziuni SNC, ulcere cutanate); sunt corelaţi cu prezenţa HLA DRw3. Afectarea renală la aceşti pacienţi este în proporţie de 50%.

(4) Ac anti-La/SSB sunt cel mai frecvent asociaţi celor anti-Ro/SSA, combinaţia lor în serul bolnavilor cu LES scăzând şansele apariţiei leziunilor renale severe sub 10%.

d. Alţi anticorpi

- anti-histone - specifici pentru LE indus medicamentos;
- anti-celule endoteliale;
- antifosfolipide - discutaţi anterior;
- antiheparan-sulfat - reacţionează încrucişat cu ADN-ul;
- autoanticorpi anti componentul C1q al complementului - asociaţi cu leziuni renale active;
- anticorpi citoplasmatici antineutrofili;
- anti-proteinază 3 şi antimieloperoxidază - asociaţi cu vasculite necrozante;
- anti-matrice extracelulară.

2. Complementul

În LES activ există niveluri scăzute ale CH50 şi ale tuturor componentelor C seric: C1q, C4, C2, C3, C5. Pentru C3, cauzele scăderii nivelului seric sunt reducerea producţiei (în nefropatia avansată) şi hipercatabolismul (sunt decelaţi în ser produşii de clivaj ai C3 şi factori de clivaj asemănători celor din GNFA poststreptococică); concentraţia sa serică poate fi un indicator al activităţii bolii şi al iminenţei recăderilor. Normalizarea valorilor C3 şi C4 este urmată de îmbunătăţirea funcţiei renale după tratament. La gravide, nivelurile C3, C4 pot fi utilizate în diagnosticul diferenţial între recăderile LES şi preeclampsie.

Factorul B este şi el uneori scăzut în ser, datorită activării complementului pe cale alternă sau secundar proteinuriei marcate în SN.

Bolnavii cu LES activ dovedesc o scădere a activităţii de solubilizare a complexelor imune, precum şi un număr inferior de receptori C3b la nivel eritrocitar şi glomerular.

3. Complexe imune circulante

Determinarea concentraţiei CIC în LES oferă valori superioare normalului, dar valoarea clinică a investigaţiei este neglijabilă.

4. Studii genetice - dintre Ag HLA cu prevalenţă crescută în LES, **HLA-B8** este cel asociat cu leziuni renale severe.

5. Testul lupus-band

Depozitele granulare de IgG şi complement prezente la nivelul joncţiunii dermo-epidermice a pielii normale (la cei cu LES) sau afectate (la cei cu LE discoid) nu se corelează cu gradul afectării renale.

6. Analiza de urină

Cazurile severe prezintă **„sediment telescopat"** cu eritrocite dismorfice, leucocite, cilindri hialini şi granuloşi. **Proteinuria** este neselectivă; clearance-ul fracţionat al IgG este superior celui al albuminei, indicând alterarea barierelor mecanice glomerulare.

În puseele de activitate se pot detecta **produşi de degradare ai fibrinei**, precum şi creşterea concentraţiei lanţurilor uşoare (peste 20 µg/ml), dar nu se poate face o corelaţie între valoarea lor şi severitatea bolii.

7. Diverse

- pot fi decelate în ser **factorul reumatoid** şi **crioimunoglobulinele polifocale mixte** IgG-IgM; crio-Ig se corelează fidel cu severitatea afectării glomerulare, valorile lor mari permiţând diferenţierea de glomerulonefritele proliferative idiopatice;
- **leucopenia;**
- **VDRL fals pozitiv** (datorat unui autoanticorp pentru un ester ce conţine un epitop comun cu ADN-ul şi cardiolipina);
- **test Coombs pozitiv**;
- **limfocitotoxine**;
- defecte în activitatea limfocitelor T supresoare (LTs) - corelate cu prezenţa auto-anticorpilor circulanţi anti-T;
- exacerbarea activităţii LT helper (LTh).

Celulele CD4/CD8 - cu rol în producerea autoanticorpilor anti-ADN cationici tip IgG - au concentraţii crescute în sângele bolnavilor cu nefrită lupică activă.

- depresia sintezei monocitic-dependente a imunoglobulinelor şi creşterea activităţii procoagulante a monocitelor se corelează cu proliferarea endocapilară;
- Ac antineuronali în serul bolnavilor cu manifestări SNC sunt nespecifici;
- disfuncţia receptorului Fc reticuloendotelial splenic - la cei cu boală activă;
- VSH crescută, asociată cu proteina C reactivă normală - asigură diagnosticul diferenţial al recăderilor LES cu boli infecţioase la orice bolnav febril;
- slaba corelare a colesterolemiei cu scăderea albuminemiei în sindromul nefrotic din LES;
- creşterea concentraţiei estrogenilor şi scăderea testosteronului la bărbaţii cu LES.

Studii neinvazive sugestive pentru **prognosticul renal:**

- fracţia de filtrare - 60% sensibilitate, 90% specificitate;
- detectarea radioimunologică a albuminei - rol în depistarea precoce a nefritei lupice subclinice;
- scăderea nivelurilor C3, C4 şi creşterea titrurilor de Ac anti-ADN nativ - factori de prognostic nefavorabil;
- clearance-ul fracţionat al IgG crescut - prognostic sever.

E. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Clasificarea acceptată în prezent pentru tipurile de afectare renală în LES aparţine lui Baldwin şi a fost preluat de OMS (WHO).

Modificarea patologică iniţială, comună tuturor tipurilor, este acumularea de Ig şi fracţiuni de complement la nivelul mezangiului:

- depunerea unor CIC preformate depinde de funcţia fagocitară a mononuclearelor, de mărimea, forma, sarcina, compoziţia complexelor, rezultând diverse tipare de depunere.
- formarea in situ de conglomerate Ig-C este consecinţa reacţiei cu Ag locale neglomerulare (ADN monocatenar) sau Ag glomerulare intrinseci.

Există asocieri între caracterele histologice şi gradul de activitate:

Nefrita lupică - indici de activitate şi cronicizare

Leziuni active	**Leziuni cronice**
Glomeruli	
hipercelularitate	Glomeruloscleroză
necroză fibinoidă	Crescenturi fibroase
cariorexis	Fibroză interstiţială
crescenturi celulare	Atrofie tubulară
"wire loops"	
trombi hialini	
infiltrat leucocitar	
Tubi/interstiţiu	
infiltrat mononuclear	

- **leziuni ce indică LES activ:** hipercelularitate glomerulară, cariorexis nuclear, necroză fibrinoidă, crescenturi celulare, depozite subendoteliale, corpi hematoxilinici, trombi hialini, vasculită, infiltrat mononuclear şi edem interstiţial;
- **modificări sugestive pentru cronicizarea bolii:** atrofie tubulară, fibroză interstiţială, scleroză glomerulară, crescenturi fibroase, arterioscleroză, bride.

Pe baza acestora se determină indicii de activitate sau cronicitate şi se apreciază prognosticul şi şansele reuşitei terapiei. Biopsia este utilă pentru prognostic şi nu pentru stabilirea diagnosticului pozitiv în nefrita lupică (acesta se pune în majoritatea cazurilor pe criterii clinice); biopsia oferă indicii pentru tratament şi exclude asocierea altor leziuni renale (exemplu - necroza tubulară acută). Valoarea biopsiei este limitată de evoluţia sinuoasă a leziunilor histologice - un tip poate evolua uşor către un altul, alterând mersul firesc al bolii. Există o corelaţie strânsă între tipul leziunilor şi manifestările clinice.

Clasificarea OMS a leziunilor renale din LES - aspect la MO, ME şi IF

Clasele OMS	Microscopie optică	Microscopie electronică (Depozite electronodense)	Imunofluorescenţă (Depozite de Ig + C)
I. Normal	Normal	—	—
II. GN proliferativă mezangială	Normal sau lărgirea mezangiului şi hipercelularitate mezangială difuză	Mez: ++ SE: ± Epi: 0	Mez: ++ PC: ± Epi: 0
III. GN proliferativă segmentară şi focală	Hipercelularitate mezangială cu accente segmentale şi focale, necroză segmentară, trombi hialini	Mez: +++ SE: Epi: 0	Mez: ++ PC: + Epi: 0
IV. GN proliferativă difuză	Hipercelularitate difuză importantă, interpoziţia mezangiului, depozite subendoteliale ("wire loops"), necroză segmentară, trombi hialini, corpi hematotoxilinici mici, infiltrat celular, crescenturi.	Mez: +++ SE: +++ Epi: ++++	Mez: +++ PC: ++ Epi: ++++ depozite tubulointerstiţiale
V. GN membranoasă lupică	Hipercelularitate mezangială medie, depozite epimembranoase, proliferare membranoasă	Mez: +++ SE: ± Epi: +++	Mez: ++++ PC: ± SE: +++
VI. GN sclerozantă lupică	Suprapunerea de scleroză segmentară şi focală sau globală pe leziunile din clasele IV sau V.	Mez: + PC: ±	Mez: + PC: ±
Nefrită interstiţială	Inflamaţie acută cronică tubulointerstiţială cu leziuni glomerulare minime.	MBT ++ Depozite glomerulare variate	MBT ++ Variabile depozite glomerulare

Mez = mezangiu; PC = perete capilar; SE = depozite în spaţiul subendotelial; Epi = depozite epimembranoase

1. Leziuni glomerulare

a. Glomeruli normali (clasa OMS I) - extrem de rară în LES = absenţa completă a leziunilor renale.

b. Glomerulonefrita mezangială - mezangiopatică (clasa OMS II) = depozite exclusiv mezangiale.

Subclase:

- **IIa:** fără modificări la microscopul optic.
- **IIb:** creşterea celularităţii mezangiului (celule mezangiale sau monocite); la colorare cu Masson tricrom se văd depozite foarte mari. La examinarea cu microscopul electronic în imunofluorescenţă apar depozite granulare (rar lineare) de IgG, rar IgM+C (C3, C4, C1q) mai ales sub membrana bazală paramezangială. Nu sunt modificări ale pereţilor capilari, tubilor, vaselor; se observă aglutinarea proceselor podocitare ale celulelor epiteliale.

c. Glomerulonefrita proliferativă focală şi segmentală (clasa OMS III) - asociază la depozitele mezangiale acumulări de IgG (uneori IgM, IgA), complement (C1q, C3, C4) şi properdină la nivelul pereţilor capilari ai unei jumătăţi din populaţia de glomeruli.

MO:

- depozite mezangiale (cele descrise la clasa II OMS);
- hipercelularitate pe arii segmentale cu mononucleare şi polimorfonucleare la nivelul lumenelor capilare, precum şi creşterea numărului de celule mezangiale;
- rar crescenturi celulare segmentale pe matrice de fibrină şi depozite intra şi epimembranoase.

ME:

- depozite mezangiale omniprezente;
- depozite subendoteliale de dimensiuni reduse;
- kariorexis şi picnoze.

d. Glomerulonefrita proliferativă (clasa IV OMS) - prezintă aceleaşi modificări descrise la clasa III, dar extinse la mai mult de jumătate din populaţia de glomeruli, cu dispoziţie uniformă.

MO:

- hipercelularitate extensivă: creşterea numărului celulelor mezangiale, endoteliale, a leucocitelor, cu degenerescenţa multor celule - kariorexis, picnoze;
- corpi hematoxilinici: structuri amorfe violacee, cu dimensiuni diferite (de obicei mai mici decât nucleii) la nivelul ariilor de necroză, a mezangiului, ocazional în lumenele capilare; provin din ingerarea de către celulele mezangiale a unor leucocite al căror nucleu a fost distrus prin combinarea cu Ac antinucleari;
- depozitele subendoteliale circumferenţiale determină îngroşarea pereţilor capilari - aspect „wire loop";
- depozite epimembranoase şi intramembranoase de dimensiuni mici;
- crescenturi segmentale sau circumferenţiale, uneori rare, în alte cazuri diseminate, la nivelul tuturor glomerulilor (situaţie în care aspectul este similar celui din GN crescentică.

ME:

- depozite mari electronodense la nivelul tuturor glomerulilor, dispuse omogen, mai ales subendotelial - pot proemina mult către lumenul capilar, simulând tromboze;
- migrarea şi interpoziţia celulelor mezangiale;

Evoluţia este către scleroză glomerulară.

e. Glomerulonefrita membranoasă (clasa V OMS)

Se descriu patru tipuri distincte: caracteristică este prezenţa depozitelor granulare IgG (M,A) şi C1q (C4, C3, C5-9) la nivelul pereţilor capilari:

- aspect identic cu GN membranoasă idiopatică;
- leziuni mezangiale difuze;
- scleroză şi hipercelularitate segmentale;
- leziuni de GN proliferativă difuză;

Se pot suprapune crescenturi, diagnosticul diferenţial cu glomerulopatia crescentică făcându-se pe baza proliferărilor mezangiale, omniprezente în GN lupică.

f. Scleroza glomerulară (clasa VI OMS)

În unele cazuri, răspunsul glomerular la injuria din LES este scleroza, fără a se decela leziuni proliferative asociate (nu se poate preciza dacă au fost parcurse rapid etapele mai sus menţionate până la scleroză sau modificările cicatriciale au apărut primar).

2. Anomalii vasculare

În diversitatea modificărilor vasculare din LES, cea mai tipică este considerată **vasculopatia hipertensivă** - similară celei întâlnite în HTA malignă - cu afectarea predominantă a arterelor mici şi arteriolelor aferente:

- acumulare de proteine la nivelul intimei;
- distrucţia celulelor endoteliale;
- precipitare intraluminală de complement Ig - pe matricea de fibrină; aceste modificări duc la îngustarea lumenului arterial.

Un aspect excepţional întâlnit este **arterita necrotizantă,** cu infiltrarea leucocitară şi distrucţia pereţilor vasculari. Aceşti bolnavi prezintă tablou clinic de GN difuză proliferativă şi pot avea Ac circulanţi antineutrofile (similar celor din vasculitele sistemice).

3. Inflamaţia interstiţială şi modificările tubulare

Inflamaţia interstiţială este frecventă şi intensă în glomerulonefrita proliferativă difuză, rar întâlnită în cea focală şi extrem de rară în GN mezangială.

MO - după colorare specifică demonstrează infiltrat interstiţial extins la membrana bazală tubulară, iar imunofluorescenţa dovedeşte prezenţa de depozite Ig şi complement în membranele capilarelor peritubulare şi ale capsulei Bowman. Intensitatea fenomenului inflamator este direct proporţională cu gradul de activitate a leziunilor proliferative glomerulare. În evoluţie, produce atrofii şi necroze tubulare cu îngroşarea membranei bazale tubulare şi fibroză interstiţială.

Structurile tubuloreticulare - formaţiuni decelate în citoplasma celulelor endoteliale, sunt microtubuli cu diametrul de aproximativ 250 nm asociate frecvent cu boala lupică, dar care pot apărea şi în infecţia HIV, alte boli imune, precum şi la pacienţii sănătoşi (în citoplasma celulelor renale, limfocitelor). Prezenţa lor în număr deosebit de mare a dat suspiciunea de LES (confirmată ulterior) la copii cu sindrom nefrotic la care biopsia renală era negativă.

4. Evoluţia modificărilor morfologice

Cea mai comună transformare de tip morfologic este evoluţia GN mezangiale către forma focală sau proliferativă difuză. Se poate întâlni şi transformarea în sens invers: sub efectul terapiei GN membranoasă poate trece în forma proliferativă difuză. Evoluţia către un tip sau altul nu este predictibilă prin criterii clinice sau bioumorale.

F. CORELAŢII CLINICO-PATOLOGICE

Valoarea predictibilă a diverselor scoruri paraclinice realizate pe baza biopsiilor renale este mică. Este acceptată, totuşi, gruparea anumitor **leziuni** ca **specifice pentru cronicizarea bolii:**

- scleroza glomerulară;
- crescenturile fibrinoase;
- fibroza interstiţială.

Leziunile specifice indicatoare ale activităţii bolii, deci ale eventualei reversibilităţi sub tratament agresiv:

- proliferare endocapilară;
- cariorexis nuclear;
- crescenturi celulare;
- necroze fibrinoide;
- depozite subendoteliale şi „wire loops";
- infiltrate celulare mononucleare;
- vasculită.

Corelaţia între tipul afectării histologice şi caracteristicile clinice este imperfectă; biopsia renală este necesară încă de la diagnosticarea LES. Stabilirea tratamentului în se face funcţie de aspectul histopatologic.

Biopsia renală poate oferi şi diagnosticul diferenţial etiologic în cazul instalării brutale a insuficienţei renale la bolnavul cu LES, deosebind instalarea unei glomerulonefrite proliferative difuze de o NTIA ca reacţie la ingestia de AINS.

Se pot descrie asocieri între tipul histologic şi caracteristicile clinice:

● **Clasa III OMS**

- asociază rar la debut sindrom nefrotic şi excepţional insuficienţă renală;
- poate evolua spre GN difuză proliferativă.

● **Clasa IV OMS**

- poate fi silenţioasă clinic;
- debutează frecvent ca SN;
- peste 50% din cazuri prezintă o scădere a RFG;
- prezenţa crescenturilor predispune la HTA severă şi vasculită, cu evoluţie rapid progresivă a insuficienţei renale.

● **Clasa V OMS**

- asociază frecvent SN la debut;
- prezenţa crescenturilor indică evoluţia rapidă a insuficienţei renale.

Corelaţia tipului histologic cu modificările serologice (titru de Ac antinucleari, FR, Ac anti-ADN, niveluri C3, C4, complexe imune circulante, crio-Ig) este controversată. Se poate stabili însă un paralelism între parametrii serologici şi gradul de activitate a bolii renale; nivelurile C3, C4 şi CIC sunt cei mai valoroşi factori predictivi.

G. PATOGENEZA

Predispoziţia pentru LES este un **caracter moştenit genetic,** printr-un defect localizat la nivelul cromozomului 6, în apropierea complexului major de histocompatibilitate. Majoritatea pacienţilor demonstrează o anomalie de procesare a CIC, datorată dezechilibrului sistemului HLA-complement. Trei pătrimi din bolnavi prezintă gene nule pentru C4a, C4b sau C2, iar un număr important dintre ei prezintă deficit de receptori Fc sau C3b la nivelul eritrocitelor şi fagocitelor. Aceste dereglări sunt considerate factori majori ai formării şi depunerii de CI în LES.

Nefrita lupică se încadrează în tabloul clasic al GN cu CI; în timp ce la nivel mezangial mecanismul formării depozitelor este cel de depunere a CIC, depozitele subepiteliale şi subendoteliale sunt compuse din CI formate in situ. Acestea sunt consecinţa reacţiei dintre antigenele „self" şi autoanticorpi formaţi împotriva lor, datorită activării exagerate a limfocitelor B policlonale şi unor mecanisme umorale declanşate de co-antigene. Substraturile antigenice recunoscute sunt diverse: nucleare (ADN, histone, RNP, Sm), citoplasmatice (Ro, La), celulare (limfocite, trombocite, celule endoteliale), de membrană bazală (heparan sulfat, laminină, colagen tip IV). Pentru nefrita lupică a fost demonstrată implicarea majoră a Ac anti-ADN ce reacţionează încrucişat cu antigene renale intrinseci care expun grupări de fosfodiester-fosfat; histonele facilitează legarea acestor Ac de glomeruli, iar sarcinile lor cationice predispun la apariţia nefritei. Anticorpii antilaminină au fost detectaţi cu frecvenţă crescută în cadrul nefritei lupice, ca şi prezenţa CD4-/CD8- şi a LTh cu receptori α/β.

H. EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

● Bolnavii cu **GN mezangială** (paraclinic = proteinurie minimă; bioptic = depozite de IgG strict mezangiale) au evoluţie favorabilă: ei ajung extrem de rar la insuficienţă renală.

● Bolnavii cu **proteinurie severă** şi leziuni ale peretelui capilar - mai ales necroză fibrinoidă şi crescenturi extensive - sau leziuni ce indică proces cronic (scleroză glomerulară, atrofie tubulară, fibroză interstiţială) evoluează frecvent spre insuficienţă renală.

● **GN lupică proliferativă focală** are prognostic favorabil în cele mai multe cazuri; numai 1/3 din pacienţi evoluează sever către leziuni difuze proliferative.

● **GN membranoasă** are o rată de supravieţuire la 5 ani de 90%; sub tratament glucocorticoid sau imunosupresor rata remisiunilor parţiale sau totale este de 35-50%. Ca indicatori ai evoluţiei nefavorabile sunt citaţi persistenţa proteinuriei semnificative şi aspectul bioptic de îngroşare a membranei bazale glomerulare.

● **Asocierea** leziunilor proliferative focale sau difuze care depăşesc limitele mezangiului este factor de agravare a evoluţiei.

● Prezenţa leziunilor sugestive pentru **cronicizare** creşte frecvenţa evoluţiei către insuficienţă renală. Acest tip de GN se complică des cu tromboze arteriale sau venoase (asociază serologic autoAc antifosfolipide).

● Cel mai sumbru prognostic este cel al **GN proliferative difuze cu depozite subendoteliale extensive,** asociată încă de la debut cu azotemie şi HTA severă. Sub tratament agresiv cu doze mari de corticosteroizi, rata supravieţuirii la 5 ani este extrem de variabilă (25 - 60 - 80%).

I. SARCINA ŞI LES

Nefropatia lupică este exacerbată în cursul sarcinii (în special în trimestrul III şi postpartum). Prognosticul este ameliorat prin utilizarea corticoterapiei şi a tratamentului cu imunodepresive:

- 1/3 = sarcini la termen;
- 1/3 = naşteri premature;
- 1/3 = avorturi recurente (frecvenţă crescută în cadrul acestui lot a prezenţei anticoagulantului circulant) sau suferinţă fetală (favorizată de azotemie sau HTA).

Diagnosticul diferenţial între acutizarea LES şi preeclampsie se face pe baza nivelurilor complementului seric.

J. TRATAMENTUL nefropatiei lupice este individualizat în raport cu forma clinică, tipul histologic, stadiul funcţional, gradul de activitate imunologică, vârsta, sexul, stările morbide asociate. Datele clinice, biologice şi imunologice stabilesc caracterul acut, cronic sau rapid progresiv al nefropatiei lupice, gradul de activitate şi disfuncţionalitatea renală.

Răspunsul terapeutic este evaluat prin controlul TA şi al edemelor, prin modificarea cantitativă şi calitativă a proteinuriei, prin cvasinormalizarea sedimentului urinar, scăderea valorilor retenţiei azotate, a titrului anticorpilor anti-ADN nativ dublu-catenar, valorile complementului şi elementele morfologice oferite de biopsia de control.

a. Regimul igienodietetic

Pe toată perioada acută a bolii se recomandă repausul la pat.

Raţia zilnică de proteine se determină în funcţie de gradul disfuncţionalităţii renale şi de nivelul proteinuriei. Cantitatea de lipide şi glucide se va calcula pentru asigurarea unui aport de 25 calorii/kg/zi; se recomandă lipide în cantitate redusă în cazul evoluţiei cu SN, glucide în cantitate redusă la obezi, mai ales în cazul administrării unei doze mari de cortizon. Regimul alimentar va fi **hiposodat** (NaCl <3g/zi) având în vedere corticoterapia, posibila prezenţă a edemelor şi HTA.

Pierderile urinare de K datorate, clasic, corticoterapiei, **nu** se corectează deoarece:

- salureticele se administrează totdeauna cu diuretice care economisesc K;
- kaliureza secundară corticoterapiei este modestă;
- preparatele de K de care dispunem produc în >50% cazuri hemoragii digestive.

b. Corticoterapia

Cortizonul este suveran în lupus şi este indicat în toate tipurile de leziuni pe care le întâlnim în nefropatia lupică, reducând rata mortalităţii, cu o creştere semnificativă a duratei de viaţă. Ca regulă corticoterapia este **contraindicată în GN cu IRC,** dar nefropatia lupică este una din rarele situaţii în care cortizonul este recomandat indiferent de nivelul creatininemiei. Frecvent - în pofida efectului hipercatabolic - valorile retenţiei azotate scad după iniţierea corticoterapiei. Uneori se impune recurgerea la hemodializă şi iniţierea concomitentă a corticoterapiei; după câteva şedinţe de hemodializă valorile

retenţiei azotate pot reveni la valori apropiate de normal sau care nu impun continuarea hemodializei, ci doar a corticoterapiei. Frecvent s-au constatat semne clinice şi biologice de activitate a LES cu recidive pe transplantul renal, ceea ce pledează pentru continuarea tratamentului cu cortizon chiar şi în stadiile avansate ale nefropatiei lupice.

● **Formele cu proteinurie sub 1 g/l de tip selectiv** nu necesită doze mai mari de 1 mg/kg/zi.

● **Formele cu proteinurie > 1g/l de tip neselectiv** impun doze de 1- 1,5 mg/kg/zi. Doza de atac se menţine în medie 3 săptămâni, până la ameliorarea sedimentului urinar, iar doza de întreţinere de 15-20 mg/zi se continuă 6-12 luni. Nu se recomandă terapia „în zi alternă".

● Formele grave de nefropatie lupică care evoluează cu **oligoanurie şi HTA** - sugerând ca substrat morfologic excrescenţe glomerulare semilunare şi leziuni tubulointerstiţiale - se tratează cu doze de 1,5 mg/kg/zi sau pulse-therapy (trei zile consecutiv lunar i.v. 1000 mg metilprednison + 40 mg Prednison pe cale orală). Metilprednisolonul posedă o acţiune imunosupresivă superioară dexametazonei şi hidrocortizonului. Puls-terapia poate produce diselectrolitemii, psihoze, infecţii cu germeni oportunişti, dar dozele iniţiale mari au efect mai bun şi mai prompt, iar durata tratamentului este mai scurtă.

c. Imunosupresoarele

Se preferă, în ordine: ciclofosfamidă, azatioprină (Imuran), clorambucil (Leukeran).

Se administrează combinat - ciclofosfamidă şi Imuran câte 1mg/kg/zi fiecare sau alternare lunară de ciclofosfamidă 2-4 mg/kg/zi cu Imuran 2-4 mg/kg/zi; durata curei este de 4-12 luni. Administrarea i.v. a ciclofosfamidei se recomandă bolnavilor care nu o tolerează pe cale orală sau celor cărora le este necesară administrarea iniţială a unei doze mari (1 g/m^2/zi). Cel mai frecvent se preferă asocierea ciclofosfamidei şi cortizonului în doze înjumătăţite pentru a reduce riscul toxicităţii ambelor medicamente. Terapia cu imunosupresoare impune repetarea periodică a hemogramei.

d. Plasmafereza

Realizează o epurare promptă şi eficientă a CIC, a crioglobulinelor şi a anticorpilor citotoxici. După 10-12 zile titrul Ac şi al CIC creşte peste valorile precedente prin rebound, ceea ce impune repetarea plasmaferezei la 2-3 zile interval timp de o lună şi asocierea obligatorie de cortizon cu imunosupresoare. Este recomandată în cazurile de **LES imunologic activ** (CIC sau crioglobuline cu titru ridicat, hipocomplementemie) cu afectare renală severă şi creşterea rapidă a valorilor retenţiei azotate.

Dezavantaje ale plasmaferezei:

- riscul infecţiilor;
- cost ridicat;
- durata scurtă a efectului.

e. Antiagregantele plachetare (dipiridamol, sulfinpirazonă, aspirină) şi **anticoagulantele** (heparina, antivitamine K) sunt ineficiente în terapia nefropatiei lupice. La fel de ineficiente s-au dovedit Levamisolul, Ciclosporina, Prostaglandina F, factorul de transfer, antimalaricele.

f. Antiinflamatoriile nesteroide folosite pentru diminuarea proteinuriei au fost abandonate datorită modificărilor de hemodinamică renală secundare scăderii sintezei de prostaglandine pe care o induc.

g. Este în studiu efectul - teoretic benefic- al **imunomodulării prin anticorpi monoclonali antiidiopatici.**

h. Hemodializa se indică în nefropatia lupică ajunsă în IRC - stadiul uremic.

Recidiva pe rinichiul transplantat = 1%

II. RINICHIUL ÎN PURPURA HENOCH-SCHŐNLEIN

(purpură anafilactoidă, purpură reumatoidă)

A. CARACTERISTICI CLINICE

Tabloul bolii asociază fenomene articulare, abdominale, dermice şi renale, care comportă **diagnostic diferenţial** cu manifestările din: GN poststreptococică, toxoplasmoza acută, infecţiile cu mycoplasma, gonococ, meningococ, Yersinia enterocolitica, endocardite streptococice. Sunt accentuate de expunere la frig şi la unii alergeni; 1/4 din bolnavi prezintă teren alergic; deşi acutizările par a fi declanşate de alergii alimentare sau infecţii respiratorii intercurente streptococice, nu a fost încă demonstrată legătura certă cu anumiţi alergeni sau cu streptococul de tip A.

Boala este subdiagnosticată la adulţi, aceştia fiind frecvent laparatomizaţi pentru simptomatologia algică abdominală.

1. leziunile dermice caracteristice

- iniţial urticarie, evoluează spre macule purpurice roşii-violacei care nu dispar la presiune; pot deveni palpabile, generalizate, uneori buloase, cu descuamare tegumentară;
- sunt datorate vasculitei leucocitoclastice;
- însoţite de febră, alterarea stării generale, edeme gambiere de congestie vasculară sau hipoproteinemie (în sindrom nefrotic asociat).

2. manifestări abdominale

- apar la 1/4 din bolnavi;
- colici, vărsături, melenă.

3. manifestări articulare

- artralgii nonmigratorii, însoţite sau nu de efuziuni lichidiene;
- mai frecvente la nivelul articulaţiilor genunchilor, gleznelor;
- fără deformări articulare.

4. manifestări renale - au incidenţă variabilă şi pot asocia:

- hematurie micro sau macroscopică;
- proteinurie (1/2 din bolnavi prezintă sindrom nefrotic impur);
- rar insuficienţă renală progresivă, în cele mai multe din cazuri instalată în primii 3-4 ani, mult mai rară după depăşirea acestei perioade; mai frecventă la bărbaţi şi la adulţi, evoluţia gravă este prezisă de proteinuria severă la debutul bolii;
- severitatea lor nu concordă cu aceea a leziunilor articulare, abdominale sau dermice.

B. BIOUMORAL

● **Titrurile IgA circulante** sunt crescute la 50% din bolnavi. Legat de prezenţa şi importanţa IgA:

- CIC conţinând IgA pot fi decelate sanguin în toate fazele bolii; ele sunt corelate cu gravitatea afectării renale:
- IgA ANCA sunt prezente doar în perioadele de activitate;
- Ac IgA anti-α-galactozil - specifici bolii - apar în exacerbările hematuriei;
- 1/2 din copiii bolnavi au FR tip IgA, în timp ce la adult prezenţa lui este rară.

● **Nivelurile complementului seric** sunt cvasinormale, deşi se pot decela la 1/3 din bolnavi scăderi uşoare ale titrurilor CH50 şi properdinei, cu C3 normal.

● Uneori este decelată prezenţa **crioglobulinelor serice;** HLA Bw35 pare a avea frecvenţă crescută la aceşti bolnavi.

● **Biopsia dermică** arată depozite de IgA, IgG, C3, properdină, fibrină.

C. HISTOLOGIE

1. MO arată proliferare mezangială, cu mai multe grade de afectare:

I. leziuni minime;
II. proliferare mezangială pură;
III. proliferare mezangială asociind sub 50% crescenturi;
- focală;
- difuză;
IV. proliferare asociind 50 - 75% crescenturi;
- focală;
- difuză;
V. proliferare cu peste 75% crescenturi;
- focală;
- difuză;
VI. glomerulonefrită „pseudo" mezangiocapilară.

● Toate tipurile asociază hematurie.

● Tipurile I, II, IIIa au proteinurie minimă, numai în proporţie de 25% SN şi evoluţie favorabilă. La IIIb, IV, V proteinuria şi hematuria persistente sunt regulă, cu evoluţia spre insuficienţă renală.

2. ME: leziunea principală se găseşte la nivelul **mezangiului:** proliferare focală, creşterea matricei mezangiale, depozite electronodense. Depozite similare pot fi şi diseminate în **ariile subendoteliale** adiacente mezangiului. Microscopia imunoelectronică a arătat că aceste depozite sunt formate din **IgA.** Modificările sunt asemănătoare cu cele din boala Berger. Depozitele nu sunt extensive, ca în LES. Lumenul capilar poate conţine plachete şi fibrină. Depozitele subendoteliale au fost descrise la un număr de cazuri, virtual identice cu humpsurile descrise clasic în glomerulonefrita acută poststreptococică. Liza sau disoluţia membranei bazale, asociată cu depozite subepiteliale şi neutrofile în lumenul capilar, apar la mai mult de jumătate din numărul de biopsii. Aceste modificări se corelează bine cu afectarea glomerulară severă tradusă prin proteinuria severă şi confirmată de microscopia optică.

3. Imunoflorescenţa

Deşi la examenul în MO sunt frecvente leziunile glomerulare de natură focală şi segmentală, în studiile de IF se observă, surprinzător, **implicarea extinsă a glomerulilor.** Se observă depozite de IgA, mai puţin de IgG sau IgM. Piesa secretorie este absentă, dar lanţul J poate fi detectat, indicând natura polimerică a depozitelor de IgA. Componentele de acţiune tardivă ale complementului (C3 şi properdina) sunt mai frecvent evidenţiate decât C1q sau C4. Depozitele au o dispoziţie largă la nivelul mezangiului.

La nivelul pielii, indiferent dacă apare afectare clinică sau nu, se vizualizează depozite de IgA, C3 şi C5, dar nu şi C1q, C4 sau piesă secretorie de IgA. Aceste depozite sunt localizate în pereţii capilarelor superficiale. Ag legate de fibrină sunt situate în structurile vasculare şi în jurul lor. Leziuni similare ale glomerulilor şi pielii au fost găsite şi în boala Berger, sugerând o legătură între aceste două afecţiuni. Dermatita herpetiformă este o altă afecţiune în care IgA şi componentele tardive ale C pot fi detectate la nivelului leziunilor pielii, dar predomină depozitele dispuse la vârful papilelor dermice, spre deosebire de depozitele vasculare din purpură. Aceste imagini contrastează cu cele din LES, în care, atât în pielea afectată, cât şi în cea intactă clinic apar depozite de IgG, IgM, IgA, C1q, C3 şi C4 la nivelul joncţiunii dermo-epidermale (lupus band test). La un mic număr de pacienţi, depozitele de IgA şi complement au fost descrise în leziunile vasculitice din tractul gastrointestinal afectat.

D. PATOGENIE

● Patogenia purpurei Schönlein-Henoch este necunoscută, dar localizarea mezangială şi natura granulară a depozitelor imune sugerează o **boală cu complexe imune;** bolnavii au CIC cu IgA şi IgG. Au fost descrise nivele serice crescute de IgA polimerică. Odată cu instalarea infecţiei mucoasei, aceste nivele cresc şi rămân înalte pe o durată mai lungă decât la subiecţii de control cu infecţii de mucoasă, sugerând o reglare defectuoasă a imunităţii prin IgA. Similar, depozitele de IgA dermice şi din vasele intestinale, precum şi recurenţa bolii pe allografele renale sugerează un proces patogenic sistemic.

● **Scăderea funcţiei receptorului Fc** pe monocitele circulante şi macrofagele splenice la copiii cu purpură Schönlein-Henoch sugerează o alterare a clearance-lui CI. Dezvoltarea sindromului la pacienţi cu gammopatie monoclonală IgA oferă o susţinere în plus acestei ipoteze.

● Prezenţa IgA şi a componentelor tardive ale C, inclusiv properdina, sugerează **activarea căii alterne a complementului.**

● Nivelurile serice ale PGI_2, TXA_2 şi PGE_2 sunt crescute la copii în timpul fazei acute a bolii.

● **Anticorpii anticelule mezangiale cu izotip IgG** au fost identificaţi în serul pacienţilor bolnavi, corelându-se cu nivelul hematuriei. Prezenţa acestor anticorpi la pacienţii cu nefropatie IgA sugerează o patogenie comună.

● Prezenţa frecventă a **agregatelor circulante IgA-fibronectină** în serul pacienţilor cu nefropatie IgA şi purpură Henoch-Schönlein subliniază şi mai mult existenţa unei legături între aceste două entităţi clinice. Nu este bine stabilit rolul agenţilor bacterieni, virali, fungici sau protozoarelor.

E. EVOLUŢIE ŞI TERAPIE

Purpura Schönlein-Henoch este o boală benignă, autolimitată, dar pot exista episoade recurente de rash, artralgii, simptome gastrointestinale şi hematurie după luni, ani de la episodul iniţial.

La pacienţii cu leziuni glomerulare proliferative segmentale sau focale, mortalitatea globală este <10% la 10 ani de la debut. Pe un studiu extensiv, la doi ani după diagnostic, 55% dintre pacienţi erau complet vindecaţi, 22% aveau anormalităţi urinare reziduale, dar RFG normală, iar 8%, care au prezentat reducere severă a RFG au necesitat dializă sau au murit prin insuficienţă renală.

● **Indicatorii de prognostic rezervat** sunt: sindromul nefritic acut la debut, sindromul nefrotic persistent şi vârsta avansată. Decesul s-a produs numai la pacienţi cu tablou clinic şi histologic de glomerulonefrită crescentică. Pe un grup de pacienţi care păreau vindecaţi clinic, biopsia iterativă a arătat atenuarea leziunilor glomerulare severe. Hipercelularitatea a diminuat sau a dispărut, iar leziunile focale s-au redus ca număr şi ca grad de implicare glomerulară; depozitele de IgA au diminuat considerabil, iar la unii pacienţi au dispărut. Depozitele din pereţii capilari (şi hipercelularitatea difuză asociată) au dispărut odată cu ameliorarea clinică.

Pe termen lung, circa 50% din pacienţii la care boala a debutat cu SN sau nefrită acută au avut HTA persistentă sau reducere progresivă a RFG; 80% dintre bolnavii cu hematurie la debut s-au vindecat clinic. Mai mult de 1/3 din femeile gravide au prezentat complicaţii. Deteriorarea clinică tardivă la pacienţii aparent vindecaţi a fost găsită la 20-25% din cazuri, indicând necesitatea urmăririi pe termen lung a pacienţilor cu purpură Schönlein-Henoch.

F. TRATAMENTUL - nu modifică evoluţia bolii renale.

● Terapia cu prednison administrată la pacienţii fără semne sau simptome renale la debut ar putea să prevină afectarea renală ulterioară. Ţinând cont de frecvenţa remisiunilor spontane, de evoluţia intrinsecă favorabilă şi de lipsa de progresiune a leziunilor focale pare nejustificat şi nu se indică un program terapeutic agresiv.

● Pacienţii cu leziuni crescentice, asociate cu SN sau cu insuficienţă renală progresivă au fost trataţi cu steroizi, citotoxice, anticoagulante sau plasmafereză intensivă; s-au comunicat rezultate bune în ameliorarea funcţiei renale în special după plasmafereză şi terapie imunosupresivă. Steroizii pot realiza ameliorarea temporară a complicaţiilor extrarenale, dar au efect minim pe leziunea renală.

● Această leziune este recurentă pe allografa renală mai ales la bolnavii cu manifestări cutanate sau gastrointestinale permanente.

III. RINICHIUL ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ (PR)

Afectarea renală din PR poate fi:

● **secundară bolii per se**

- GN membranoasă;
- GN mezangio-proliferativă;
- GN proliferativă difuză;
- GN necrotizantă şi concentrică;
- vasculita necrotizantă.

● **secundară inflamaţiei cronice**

- amiloidoza renală (de tip AA).

● **iatrogeniei**

- săruri de aur - GN membranoasă;
  - GN cu LM;
  - necroză tubulară acută;
- penicilamina - GN membranoasă;
  - GN cu LM;
- AINS - necroza tubulară acută;
  - necroza tubulointerstiţială acută;
  - GN cu LM;
- analgezice - necroză papilară;
  - nefropatie interstiţială cronică;
- azatioprină - nefropatie interstiţială acută;
- bucilamină - GN membranoasă;
- ciclopirină - modificări ischemice cronice.

IV. RINICHIUL ÎN SINDROMUL SJŐGREN (SS)

A. DEFINIŢIE

Afecţiune inflamatorie cronică ce se caracterizează prin infiltrare cu limfocite şi celule plasmatice a glandelor salivare şi lacrimale, cu apariţia **xeroftalmiei (sindrom Sicca)**. Ocazional poate afecta plămânii şi rinichii. Poate fi **primar** (sindrom Sicca izolat) sau **secundar** (sindrom Sicca + artrită reumatoidă sau alte boli ale ţesutului conjunctiv).

B. DIAGNOSTICUL POZITIV se pune pe baza a trei criterii majore:

1. Xeroftalmie
2. Xerostomie
3. Tulburări autoimune asociate: PR, SD, LES, PM, PAN, BMŢC, alveolită fibrozantă, lipodistrofie parţială sau completă, PTT, boală Crohn, psoriazis, CBP, hepatită cronică activă.

Apare mai frecvent la sexul feminin, cu frecvenţă maximă între 44 - 45 ani.

C. TABLOUL CLINIC al formelor secundare cuprinde sindrom Sicca şi manifestările caracteristice bolii de ţesut conjunctiv. Bolnavii cu forme primare au, pe lângă sindrom Sicca, frecvenţă crescută a afectării extraglandulare: SN central şi periferic, miopatii, fenomene Raynaud, purpură netrombocitopenică, pneumonită interstiţială, afectare renală.

D. MODIFICĂRI DE LABORATOR

- anemie normocromă normocitară;
- leucopenie;

- VSH crescută;
- test Coombs direct pozitiv;
- FAN, celule LE prezente;
- eozinofilie în afectările extraglandulare;
- autoanticorpi anti-organ: anti-muşchi neted, anti-celule parietale gastrice, anti-duct epitelial salivar şi pancreatic;
- hiper-gammaglobulinemie policlonală;
- uneori crioglobuline prezente, sindrom de hipervâscozitate;
- CIC sau IgA într-un număr important de cazuri.

E. AFECTAREA RENALĂ

● cel mai frecvent: **disfuncţie tubulară** - ATR în special distală, dar şi de tip proximal sau deficite izolate de concentrare urinară sau de acidifiere urinară; uneori se pot asocia disfuncţii tubulare proximale cu tulburări de acidifiere urinară sau ATR distală, sugerând heterogenitatea leziunilor din SS.

● **hipercalciurie**, nefrocalcinoză, nefrolitiază.

● **nefropatii interstiţiale** acute, cronice.

● **diabet nefrogen insipid**, frecvent asociat cu ATR.

● **ITU** sunt frecvente, în special la femei cu simptome Sicca vaginale. Peste 50% din bolnavi au piurie recurentă sau cronică.

● **afectarea glomerulară** apare foarte rar în formele primare, mai frecvent în formele secundare (SS asociat cu LES sau crioglobulinemie mixtă sau PTT). **Paraclinic:** proteinurie > 500 mg/zi. **Histologic** - leziunile sunt de tip GN membranoproliferativă sau membranoasă cu evoluţie către scleroză glomerulară progresivă.

● o parte din bolnavii cu SS prezintă deteriorare progresivă a funcţiei renale, produsă prin fibroză interstiţială, scleroză glomerulară sau, mai frecvent, infiltrare interstiţială renală cu limfocite şi celule plasmatice.

F. ANATOMIE PATOLOGICĂ

În SS există infiltrare cronică cu limfocite şi celule plasmatice a organelor afectate, uneori cu formarea de insule epi-mio-epiteliale.

La nivel renal:

1. MO

- în > 50% din cazuri apare **afectare tubulointerstiţială** (nefrită interstiţială): infiltrare cu limfocite şi celule plasmatice, pierderea arhitecturii tubulare, atrofie tubulară, degenerarea celulelor epiteliale tubulare, formarea de cilindri hialini;
- **afectarea glomerulară** este uşoară şi nespecifică: proliferare segmentală a celulelor mezangiale, creşterea matricei mezangiale, fibroză periglomerulară, ocazional coalescenţă glomerulară. Leziunile glomerulare sunt de obicei secundare afectării tubulare. În cazul asocierii SS cu alte boli autoimune, în special LES, apar modificări glomerulare primare caracteristice bolilor de ţesut conjunctiv implicate: GN membranoasă, GN proliferativă focală şi segmentală, GN proliferativă difuză endo- şi extracapilară, GN membranoproliferativă, uneori arterită şi arteriolită necrotizante.

2. IF este nespecifică în SS:
- prezenţa de IgG în celulele ce formează infiltratul;
- prezenţa de depozite focale în MBT cu IgG, IgM şi C3 în absenţa leziunilor glomerulare.

3. ME evidenţiază, la cei cu glomerulopatii evidente clinic, leziuni caracteristice.

G. PATOGENIE

SS este o afectare autoimună caracterizată prin **alterarea răspunsului imun** în sensul scăderii funcţiei celulelor T supresoare şi hiperactivităţii celulelor B.

Afectarea tubulointerstiţială din SS este mediată imun; prezenţa de depozite la nivelul MBT sugerează un mecanism prin CI care se formează probabil in situ. Complexele imune iniţiază infiltrarea interstiţială cu lezare a ţesutului tubulointerstiţial secundară imunităţii celulare şi/sau prezenţei de Ac citotoxici. Disfuncţia tubulară se corelează cu prezenţa celulelor inflamatorii interstiţiale.

H. TRATAMENTUL SS este de susţinere: unguente oftalmice cu metilceluloză, igienă orală, aport lichidian adecvat, utilizarea de umidifiante.

Afectarea renală este de obicei uşoară şi în aceste cazuri nu necesită tratament.

- ATR - dacă e uşoară nu necesită tratament; în cazul hipokalemiei severe se recomandă suplimente de citrat de Na şi K.
- Pentru defectele de concentrare urinară nu există terapie specifică.
- În afectările renale severe se administrează **glucocorticoizi.** Este necesară distincţia dintre boala glomerulară primară şi cea secundară altei boli de colagen (LES de exemplu). Glucocorticoizii au eficienţă bună în tratamentul GN membranoase şi GN membranoproliferative.
- **În caz de IRA prin sindrom de hipervâscozitate sau crioglobulinemie,** în GN proliferativă se pot prescrie, în ordine: glucocorticoizi, agenţi citotoxici, D-penicilamină sau plasmafereză.
- Când funcţia renală este serios afectată şi există infiltrat inflamator interstiţial extensiv, se poate încerca tratament cu glucocorticoizi şi imunosupresive.

I. EVOLUŢIE

Durata medie de viaţă a bolnavilor cu SS nu este de obicei afectată de interesarea renală care, în majoritatea cazurilor, este uşoară.

Ocazional, bolnavii pot evolua către IRC prin:

- GN primară sau secundară;
- fibroză interstiţială şi afectări vasculare;
- nefrocalcinoză.

Limfoproliferarea extraglandulară poate evolua către o neoplazie: limfoame ne-Hodgkiniene sau macroglobulinemie Waldenström.

V. RINICHIUL ÎN SCLERODERMIE (SD)

A. GENERALITĂŢI

Boală multisistemică caracterizată prin acumularea excesivă de ţesut conjunctiv în diverse organe şi ţesuturi precum şi în vasele sanguine. Afectează în principal: pielea, rinichiul, tractul gastro-intestinal, plămânii, cordul, vasele sanguine. Patogeneza SD este incomplet cunoscută.

Sunt descrise sindroame SD-like după expunere la clorură de vinil, implanturi de sân folosind silicon sau parafină, administrare de bleomicină, carbidopa, L-triptofan.

Frecvenţă de apariţie crescută la sexul feminin şi rasa neagră.

Vârsta medie este situată între decadele 3-5.

Există o **predispoziţie genetică** pentru SD la cei cu HLA DR3, DR5.

B. CLINIC

Debutul este de obicei cu **afectare cutanată**: edem al feţei şi mâinilor, telangiectazii, modificări ale patului capilar unghial (evidente la oftalmoscop).

Uneori interesarea cutanată poate lipsi, pe prim plan fiind afectările multiviscerale.

Evoluţia leziunilor cutanate duce la aspect caracteristic al mâinilor (sclerodactilie) şi al feţei, astfel încât biopsiile de piele devin inutile. Fenomenele Raynaud sunt frecvente.

- **gastro-intestinal**: displazie, hipomotilitate esofagiană şi intestinală, malabsorbţie.
- **pulmonar**: fibroză pulmonară cu evoluţie către hipoxie şi insuficienţă respiratorie; uneori hipertensiune pulmonară severă.
- **cardiac**: disfuncţie diastolică, ICC.

Există o varietate a SD numită **sindrom CREST**, care asociază: Calcinoză, sindrom Raynaud, hipomotilitate Esofagiană, Sclerodactilie, Telangiectazie.

C. LABORATOR - prezenţa de anticorpi împotriva unor constituenţi nucleolari şi Ac Scl 70 (anti ADN polimerază).

D. AFECTAREA RENALĂ

Este cauza cea mai frecventă de deces a bolnavilor cu SD. Afectarea renală este evidentă clinic în 40-70% din cazuri, dar la examenele necroptice este cvasiregulă.

Interesarea renală poate apărea sub una din următoarele două forme:

- evoluţie progresivă, lentă către IRC, însoţită de proteinurie medie, HTA; rar apare SN.
- mai rar: IRA cu sau fără HTA malignă (**„criza renală sclerodermică"**).

Debut acut, de obicei precedat de o agravare severă şi rapidă a leziunilor cutanate; precedat de simptome ale HTA severe: cefalee, fosfene, confuzie; HTA la debut este regulă. Se poate asocia cu ICC, convulsii, anemie hemolitică microangiopatică. Activitatea reninei plasmatice (ARP) este mult crescută. Rinichii au dimensiuni normale, funcţia renală este profund alterată, apare oligurie. CIC, FR, C şi crioglobulinele sunt normale.

E. ANATOMO-PATOLOGIE (renală)

1. MO - se asociază leziuni la nivelul vaselor sanguine renale cu **fibroza interstiţială şi atrofie tubulară.** În vasele sanguine şi la nivel tubulointerstiţial colagenul tip I, III şi V este crescut. Sunt afectate în special arterele arcuate, interlobulare, arterele mici şi arteriolele, cu îngroşarea intimei, cu **aspect mucinos caracteristic al ţesutului subintimal;** leziunile sunt PAS (+). Proliferarea celulelor intimei, edemul, fibroza adventicei şi a ţesutului peri-adventicial constituie **fibroză perivasculară,** mai caracteristică SD decât nefrosclerozei hipertensive. În criza renală sclerodermică se asociază şi leziuni de **necroză fibrinoidă** caracteristice HTA maligne.

Modificările glomerulare sunt de obicei secundare ischemiei; aparatul juxtaglomerular este cel mai afectat, ducând la creşterea marcată a ARP. Imunofluorescenţa este nespecifică.

2. ME nu evidenţiază depozite imune.

F. PATOGENIE

Este incomplet cunoscută; la baza afecţiunii stă o tulburare imună ce duce la **supra-producţie de colagen:** activarea fibroblaştilor şi a celulelor endoteliale de către factori necunoscuţi, factori de creştere (TGF-β), citokine, activarea unui regulator al genelor colagenului. Nu se cunoaşte rolul auto-Ac anti-colagen şi/sau împotriva unor constituenţi nucleari, dar aceştia servesc ca markeri ai bolii (Ac anti-Scl 70, anti-ARN polimerază I, anti-fibrilarină, anti-PM-Scl).

G. TRATAMENTUL

Este adesea ineficace.

- **Glucocorticoizii** sunt fără efect şi pot precipita criza renală sclerodermică. Vasoconstricţia renală poate produce un cerc vicios care întreţine ischemia renală prin producţie excesivă de renină şi endotelină (accentuează vasoconstricţia şi duc la scăderea FPR şi RFG); la aceasta participă şi proliferarea intimală, trombozele intravasculare, necroza fibrinoidă a vaselor sanguine. Întreruperea acestui cerc vicios se poate face prin administrare de **IEC** sau de **antagonişti ai receptorilor angiotensinei II.**
- La bolnavii cu **criză renală sclerodermică** este necesară scăderea rapidă a TA prin administrarea i.v. de enalapril sau nitroprusiat. În cazul intoleranţei la IEC, se pot folosi alte vasodilatatoare: minoxidil, hidralazine.
- În prezenţa **fenomenelor Raynaud** pot avea efect benefic **blocantele de calciu şi diureticele**. Dacă HTA este refractară la tratament agresiv se indică **nefrectomie bilaterală**.
- **Dializa** este indicată în IRA din criza renală sclerodermică, recuperarea funcţiei renale necesitând însă luni de zile.
- În caz de IRC se preferă **CAPD,** întrucât accesul vascular pentru HD este prea greu de realizat şi de întreţinut.

Supravieţuirea după transplant renal este grevată de leziunile extrarenale ale SD; bolnavii cu SD sunt mult mai susceptibili la acţiunea toxică a ciclosporinei asupra vaselor.

VI. RINICHIUL ÎN BOALA MIXTĂ A ŢESUTULUI CONJUNCTIV

A. GENERALITĂŢI

Este un sindrom care cuprinde manifestări clinico-biologice proprii sclerodermiei (SD), polimiozitei (PM) şi lupusului eritematos sistemic (LES), caracterizat prin prezenţa de autoanticorpi (autoAc) la un antigen nuclear digestibil de către ribonuclează (Ac anti RNP).

Are frecvenţă crescută la sexul feminin (femei/bărbaţi = 8/1). Clinic poate afecta practic orice organ, dar mai frecvent apar:

- artralgii, însoţite în majoritatea cazurilor de artrite nonerozive;
- miozită identică, din punct de vedere histologic, cu cea din polimiozită;
- afectare gastrointestinală identică cu cea din SD: hipomotilitate esofagiană, pseudodiverticuli colonici, serozite, proliferare bacteriană;
- afectare pulmonară: pleurezie, fibroză pulmonară cu evoluţie către hipertensiune pulmonară (cea mai frecventă cauză de deces);
- manifestări cardiace, de obicei secundare afectării pulmonare, mai rar independente (pericardită, miocardită, tulburări de conducere atrioventriculare);
- afectarea SNC: meningită aseptică, nevralgie de trigemen;
- manifestări cutanate intricate (LES + PM + SD): sclerodactilie, rash malar, rash discoid, ulceraţii mucoase şi nazale;
- fenomen Raynaud prezent la peste 90% din pacienţi.

B. INTERESAREA RINICHIULUI apare mai rar decât în LES şi este mai puţin severă; semnalată la 6-47% din cazuri (mai frecvent la copii).

Afectarea renală se însoţeşte de **titruri crescute de anticorpi anti ADN dublu catenar, C3 şi C4 scăzute** şi **raport Ac antiRNP/Ac anti Sm inversat**. Afectarea renală se traduce prin proteinurie de rang nefrotic şi, ocazional, sediment urinar modificat.

În ordinea descrescândă a frecvenţei apar:

- GN membranoasă;
- GN proliferativă mezangială;
- proliferare difuză sau focală;
- aspect mixt;
- aspect normal;
- arterioloscleroză.

C. MORFOPATOLOGIA

Imunofluorescenţa evidenţiază, ca şi în LES, depozite de IgG, C3 şi C4 în mezangiu şi în peretele capilarelor. Modificările renale din boala mixtă a ţesutului conjunctiv depind de integritatea funcţiei reticuloendoteliale deoarece aceşti bolnavi au aceleaşi anormalităţi ale receptorilor Fc privind epurarea CIC ca şi în LES. Un număr mic de bolnavi pot dezvolta HTA şi IRC cu modificări anatomopatologice similare sclerodermiei.

D. LABORATOR

Caracteristic: titruri crescute de Ac anti-RNP. Asociat pot apărea Ac anti-ADN monocatenar, FR (în special la cei cu artrite severe), C seric scăzut (la cei cu afectare renală), hipergammaglobulinemie, proteina C reactivă (+), VSH crescută în perioada de exacerbare a bolii. Se adaugă anemie de inflamaţie cronică; la 60% din bolnavi test Coombs direct pozitiv, deşi anemia hemolitică este clinic neevidentă.

E. TRATAMENT

- Artralgiile, mialgiile şi artrita beneficiază de **AINS.**
- **Glucocorticoizii** se administrează în miozită, pericardită, cardită, manifestări vasculitice: Prednison 1mg/kgc/zi; în artrite (care nu răspund la AINS), pleurită, manifestări cutanate se administrează doze mai mici.

● În cazurile rezistente la corticosteroizi se administrează **agenţi citotoxici:** metotrexat 7.5 - 30 mg/zi şi azatioprină 1-2 mg/kg/zi în miozite, artrite.

● în afecţiuni cutanate sau artrite - **antimalarice:** hidroxiclorochină 200 - 400 mg/zi.

● disfagie - metoclopramid, anti-H2, antiacide.

● fenomene Raynaud - blocante de calciu (nifedipină).

● afectarea renală necesită tratamentul agresiv al HTA, în special cu IEC.

La cei cu modificări proliferative la biopsia renală: prednison şi ciclofosfamidă cu aceleaşi scheme ca în LES.

VII. RINICHIUL ÎN CRIOGLOBULINEMIA MIXTĂ ESENŢIALĂ

A. GENERALITĂŢI

Crioglobulinemia reprezintă o stare patologică în care sângele conţine Ig care precipită reversibil la rece. Capacitatea acestor proteine de a precipita la 4°C este corelată cu conţinutul lor în fibronectină (globulină insolubilă la rece). Frecvent, crioglobulinele sunt reprezentate de Ig cu activitate de factor reumatoid (FR).

Apariţia GN este dependentă de activitatea crioglobulinică a Ig, în timp ce în vasculitele cutanate există atât activitate crioglobulinică, cât şi de FR.

Crioglobulinele sunt Ig din orice clasă, dar mai frecvent observate sunt IgG şi IgM.

Există trei tipuri de crioglobulinemii:

- **tipul I:** Ig crioprecipitabilă este o singură Ig monoclonală, de obicei o proteină mielomatoasă sau o macroglobulină; se asociază frecvent cu **neoplazii hematopoietice**;

- **tipul II:** este reprezentat de două sau mai multe clase de Ig, dintre care una are rol de anticorp monoclonal anti-IgG. Acest tip se mai numeşte **crioglobulinemie mixtă** (IgG-IgM) datorită prezenţei acestor clase de Ig în crioprecipitate. IgM monoclonală are activitate de FR şi se asociază cu apariţia GN. Acest tip de crioglobulinemie se asociază frecvent cu **infecţii virale sau bacteriene şi neoplazii**. Ig anti-IgG rezultă din proliferarea anormală a unei clone speciale de limfocite B.

- **tipul III:** este tot o crioglobulinemie mixtă, formată din două sau mai multe clase de Ig policlonale; este prezentă şi activitatea anti-IgG. Se asociază cu **boli autoimune sau inflamatorii**. Ig anti-IgG rezultă din perturbarea şi amplificarea mecanismelor fiziologice de producere a antiglobulinelor.

Afectarea renală glomerulară este mai frecventă în crioglobulinemia tip II.

Clasificare şi corelaţii clinice ale crioglobulinemiilor:

Tip	Clasa Ig/concentraţii	Boli asociate
I. Crioglobulinemia monoclonală	IgM > IgG > IgA > PBJ > 500mg/dl în 60%	Mielom multiplu Macroglobulinemia Waldenström
II. Crioglobulinemia mixtă cu componentă monoclonală	IgM/IgG >> IgG/IgG FR ++ > 500mg/dl în 40%	Sindrom Sjögren Macroglobulinemia Waldenström Limfoame Hepatita C
III. Crioglobulinemia mixtă cu componentă policlonală	IgM/IgG < 100mg/dl în 80%	Infecţii cronice LES Vasculite sistemice Neoplazii

În 30% dintre crioglobulinemiile mixte nu se evidenţiază o cauză şi de aceea sunt considerate **"esenţiale"**.

B. GLOMERULONEFRITA DIN CRIOGLOBULINEMIILE MIXTE ESENŢIALE TIP II (CME)

1. Clinic

CME tip II se manifestă clinic în a 4-a - a 5-a decadă de viaţă, apărând mai frecvent la bărbaţi. Afectarea renală este o complicaţie tardivă a bolii, dar poate apărea şi de la debut, concomitent cu alte afectări (purpură, artralgii, acroparestezii, fenomene Raynaud, urticarie, nevrită, febră, hepatosplenomegalie).

Modalităţi de debut a afectării renale:

- proteinurie şi hematurie microscopică, uneori asociate cu semne de IRC;
- sindrom nefritic acut, caracterizat prin hematurie, de obicei macroscopică, proteinurie severă, HTA şi deteriorare bruscă a funcţiei renale (IRA în 5% din cazuri); acest mod de debut apare mai ales după stări de deshidratare sau expunere la frig;
- sindrom nefrotic;
- HTA.

2. Evoluţie

Afectarea renală evoluează către IRC; excepţie fac sindromul nefritic acut şi sindromul nefrotic, care sunt reversibile sub terapie specifică. Cauzele cele mai frecvente de deces ale pacienţilor cu CME tip II sunt infecţiile, accidentele cardiovasculare şi cerebrale, ultimele două legate de HTA care nu apare precoce şi nici foarte des dar, odată apărută, este dificil de controlat, având o evoluţie accelerată.

3. Laborator

Modificările din CME tip II sunt nespecifice: prezenţa de crioglobuline circulante şi hipocomplementemie. Cantitatea de crioglobuline circulante variază de la un bolnav la altul şi chiar la acelaşi bolnav în diferite perioade de timp. Instabilitatea termică a crioglobulinelor diferă de la un pacient la altul; unele precipită la temperatura camerei (20°C), altele la 4°C. Nu există o corelaţie între modificările de laborator şi gradul de activitate a bolii, dar concentraţia crescută de crioglobuline se corelează cu un prognostic rezervat; **o concentraţie serică > 1 g/l este sugestivă pentru prezenţa afectării renale**.

Pattern-ul hipocomplementemiei îmbracă un aspect caracteristic în nefritele din CME: C1q, C4 şi CH50 sunt foarte scăzute, C3 este doar uşor scăzut, în timp ce componentele tardive ale C seric sunt normale. Pattern-ul complementului seric nu se modifică cu evoluţia clinică a bolii.

Numărul de leucocite este fals crescut datorită formării de macroagregate.

VSH este mai mare la 37°C decât la temperatura camerei.

Se determină concentraţii serice crescute ale fragmentelor de laminină (valorile se corelează cu activitatea bolii).

4. Anatomie patologică

a. MO evidenţiază un tip particular de GN membranoproliferativă, diferită de GN membranoproliferativă sau de cea proliferativă difuză din LES prin următoarele **caracteristici:**

- prezenţa unui infiltrat masiv cu leucocite, în special monocite, care reprezintă constituentul major al proliferării endocapilare;
- prezenţa frecventă de aşa zişi „trombi intraluminali" (depozite amorfe, eozinofilice, PAS pozitive aşezate pe faţa internă a pereţilor glomerulari şi uneori umplând şi lumenul capilarului glomerular);
- îngroşarea MBG, cu aspect de dublu contur.

b. ME evidenţiază monocite în contact cu depozitele subendoteliale şi intraluminale, fiind implicate în degradarea acestora. În stadiile tardive apare scleroză mezangială în zona centrală a lobulilor glomerulari (GN lobulară). **Caracteristică,** în special la cei cu semne de afectare sistemică, este vasculita arterelor renale medii şi mici, cu infiltrat perivascular cu monocite înlocuit tardiv prin fibroză perivasculară.

c. Imunofluorescenţa evidenţiază - în cazul sindromului nefritic acut - depozite neregulate segmentare, parietale, în ansele periferice, aşezate subendotelial. În stadiile cronice se evidenţiază depozite granulare intense, difuze în ansele periferice, conţinând IgM, IgG, C3, ceea ce sugerează că depozitele sunt crioglobuline atrase sau precipitate la acest nivel. IgM pot fi observate şi în interstiţiu.

5. Patogenie

Tulburarea primară din CME tip II este producţia de **factor reumatoid IgM monoclonal;** boala este inclusă în cadrul afecţiunilor limfoproliferative. Manifestările bolii sunt urmarea depozitării în ţesuturi a acestor complexe imune IgM/IgG. GN crioglobulinemică este un prototip al unei GN mediate prin CI. La nivel glomerular, crioglobulinele activează CI care leagă C. CI stimulează sinteza monocitară a IL-1, care contribuie la procesul inflamator local.

Teorii privind rolul crioglobulinelor în producerea GN crioglobulinemice:

- precipitarea locală a crioglobulinelor datorită concentrării mari de crioglobuline la nivel endocapilar, secundare procesului de ultrafiltrare glomerulară; acest mecanism pare să intervină la bolnavii la care se evidenţiază acumulare masivă de crioglobuline intraluminal cu prezenţa exclusivă de „trombi intraluminali".
- este posibil ca IgG policlonale, de care se leagă IgM monoclonale, să fie deja legate de un antigen şi să formeze CI, astfel încât IgM monoclonale să acţioneze ca un anticorp anticomplex imun; exemple: anticorpii antivirus hepatitic B, antivirus Epstein-Barr, antivirus hepatitic C; rolul acestor anticorpi virali nu este încă definit, dar este posibil ca o infecţie virală să joace rol de trigger în activarea unei clone de celule B care să producă factorul reumatoid IgM.

6. Tratament

Apariţia insuficienţei renale rapid progresive impune terapie agresivă; aceasta are următoarele scopuri:

- blocarea formării de noi crioglobuline de către clona specifică de limfocite B care produce FR monoclonal IgM;
- controlul inflamaţiei renale şi a reacţiei sistemice
- îndepărtarea din circulaţie a crioglobulinelor pentru a evita depunerea în continuare a depozitelor în lumenul glomerular şi în pereţii vaselor sanguine.

● Primele două scopuri se pot atinge prin administrarea combinată de **glucocortocoizi şi citotoxice:** puls-terapie cu metilprednisolon 1 g i.v./zi (timp de 3 zile consecutiv) urmat de administrare per os 0,5-0,7 mg/kg/zi prednison asociat cu ciclofosfamidă 2-3 mg/ kg/zi, cel puţin 3 luni.

● Pentru cel de al treilea scop: **plasmafereză,** de obicei asociată cu imunosupresive.

La pacienţii cu simptome renale şi/sau sistemice severe se poate administra prednison 0,3-0,5 mg/kg/zi timp de 6 luni- 1 an; la acesta se poate adăuga ciclofosfamidă 2 mg/kg/zi când semnele de vasculită sistemică sunt foarte severe. În celelalte situaţii tratamentul este doar simptomatic, vizând în special HTA.

De viitor este utilizarea **α-interferonului,** considerat ca necesar la toţi bolnavii cu CME, independent de prezenţa şi severitatea afectării renale. Evidenţierea unei infecţii cu virus hepatitic C la mulţi bolnavi este încă un argument în favoarea utilizării de droguri antivirale cum este interferonul. Se folosesc doze mari de α-interferon: 2-10 milioane unităţi de 3 ori pe săptămână, timp de 2-12 luni.

VIII. RINICHIUL ÎN SARCOIDOZĂ

A. GENERALITĂŢI

Sarcoidoza este o afecţiune granulomatoasă diseminată, de etiologie necunoscută. Granuloamele sunt formate din celule gigante epitelioide şi multinucleate înconjurate de limfocite (predominant CD8) şi macrofage. Cele mai afectate organe sunt: plămânul, pielea, ficatul, ochii, ganglionii limfatici, glandele parotide, oasele şi rinichii.

Interesarea rinichiului poate fi secundară infiltrării granulomatoase interstiţiale, dezvoltării unei glomerulopatii, hiperglobulinemiei, hipercalcemiei de lungă durată sau hipercalciuriei cu dezvoltarea nefrocalcinozei.

B. AFECTAREA RENALĂ

1. Infiltrarea granulomatoasă tubulointerstiţială - poate produce, ocazional, insuficienţă renală.

Sedimentul urinar este nespecific, dar frecvent apare piurie; proteinuria este mică, de tip tubular; capacitatea de concentrare şi de acidifiere este mult diminuată.

Rinichii sunt de dimensiuni normale sau crescute. Scintigrama cu galiu evidenţiază o captare crescută şi neregulată, cea cu techneţiu-DMSA (acid dimercaptosuccinic) arată captare neregulată.

Biopsia renală evidenţiază prezenţa de **granuloame epitelioide necazeoase** tipice care nu conţin bacili acido-alcoolorezistenţi, cu prezenţa de celule gigante, fără leziuni de vasculită necrotizantă. Acestea regresează sub tratament corticoid de lungă durată.

2. Nefrocalcinoză şi/sau nefrolitiază

Tulburările metabolismului calciului din sarcoidoză pot duce la hipercalcemie, hipercalciurie, nefrocalcinoză, nefrolitiază, uropatie obstructivă, infecţii de tract urinar şi IRC. **Defectul principal** este fie creşterea sensibilităţii la vitamina $1,25(OH)_2D$, fie creşterea sintezei de $1,25(OH)_2D$ la nivelul granulomului sarcoidotic; nivelul sanguin al $1,25(OH)_2D$ este crescut, ceea ce determină creşterea absorbţiei intestinale a calciului cu supresia secreţiei de PTH şi hipercalciurie.

Tratamentul hipercalcemiei şi hipercalciuriei din sarcoidoză se face cu prednison 10 mg/zi. Expunerea prelungită la soare sau radiaţii ultraviolete creşte sinteza de $1,25(OH)_2D$ şi agravează hipercalcemia.

Când hipercalcemia este foarte severă (Ca seric peste 14mg/dl), RFG scade prin efectul proteinelor contractile asupra mezangiului. Poliuria apare datorită scăderii capacităţii de concentrare.

3. Hiperglobulinemia şi tulburările de acidifiere

Mulţi bolnavi cu sarcoidoză dezvoltă **gammopatii monoclonale** cu hiperglobulinemie severă; uneori se poate asocia o formă de acidoză tubulară distală în care capacitatea de acidifiere maximală este scăzută; aceasta se datorează fie efectului direct al creşterii nivelului seric de globuline, fie secundar afectării tubulointerstiţiale. Scăderea capacităţii de acidifiere urinară şi scăderea excreţiei de citraţi predispune la cristalizarea oxalatului şi fosfatului de calciu şi nefrolitiază.

4. Glomerulopatia sarcoidotică

De obicei se manifestă clinic prin **sindrom nefrotic.** Din punct de vedere **histologic** pot apărea: glomerulopatie membranoasă, GN proliferativă difuză endocapilară, glomeruloscleroză segmentară şi focală, leziuni minime, amiloidoză, GN cu crescenturi; modificările histologice din fiecare tip de glomerulopatie sarcoidotică nu diferă de cele din glomerulopatiile primare. Afectarea glomerulară din sarcoidoză pare a fi mediată prin **complexe imune,** deşi antigenul şi anticorpii nu sunt cunoscuţi. Pacienţii cu sarcoidoză prezintă tulburări ale imunităţii umorale (hipergamaglobulinemie, crioglobulinemie, antiglobuline crescute, diferiţi anticorpi, CIC) şi ale imunităţii celulare (anergie la diferiţi antigeni microbieni, scăderea răspunsului la fitohemaglutinină, limfocitopenie T).

C. MANIFESTĂRILE EXTRARENALE DIN SARCOIDOZĂ

- **afectarea pulmonară** poate îmbrăca aspect de infiltrate interstiţiale difuze, fibroză pulmonară cu dezvoltarea de chisturi, bule, obstrucţie de căi aeriene (asemănător emfizemului pulmonar), cu scăderea capacităţii pulmonare totale, creşterea volumului rezidual.
- **afectarea ganglionară:** adenopatii care pot produce uneori uropatie obstructivă şi stenoză de arteră renală cu HTA.
- **afectare oculară:** uveită, iridociclită, corioretinită.
- **mărirea parotidei**.
- **afectarea cutanată:** leziuni papulonodulare ferme, eritem nodos, lupus pernio.
- **hepato şi splenomegalie**;
- afectarea hipotalamusului sau/şi a hipofizei pot duce la **diabet insipid**.

- **tulburări de conducere cardiacă, aritmii.**
- **afectarea glandelor salivare şi lacrimale**, cu creşterea volumului lor.
- **paralizii de nervi cranieni**, în special n. facial.
- **osteoarticular:** leziuni osteolitice, în special ale falangelor, semnificând localizarea granuloamelor la acest nivel; poliartrită.
- **paraclinic:** hipercalcemie, hiperglobulinemie prin activarea policlonală a celulelor B, scăderea imunităţii celulare.

Amiloidoza nu apare niciodată în sarcoidoză, nici după o evoluţie îndelungată.

D. TRATAMENT

Tratamentul sarcoidozei depinde de tipul şi severitatea organelor afectate.

Uveita severă, afectarea pulmonară severă, afectarea SNC, hipercalcemia, insuficienţa renală sunt indicaţii pentru tratament agresiv. Pentru afectarea renală:

- tratamentul hipercalcemiei cu prednison 10-20 mg/zi; se vor evita diureticele;
- nefrita interstiţială sau glomerulonefrita necesită doze mari de glucocorticoizi;
- în caz de glomerulonefrită crescentică: imunosupresive.

IX. RINICHIUL ÎN PARAPROTEINEMII

A. MIELOMUL MULTIPLU (MM)

1. Generalităţi

MM este o afecţiune malignă a plasmocitelor caracterizată prin producerea şi secreţia anormală a unei clone de proteine imunoglobulinice unice sau de lanţuri uşoare sau grele de Ig (paraproteine). În 1% din cazuri, aceste proteine nu se secretă şi ele nu apar în sânge sau urină.

Plasmocitomul sau mielomul se dezvoltă în măduva hematogenă şi, ocazional, extramedular. MM este mai frecvent la vârsnici.

2. Clinic

- **Debutul** clasic al MM este cu **simptome osoase:** dureri osoase, fracturi pe os patologic, osteoporoză difuză.
- Când MM coexistă cu disfuncţie renală tubulară, pe primul plan stau osteomalacia şi pseudofracturile. **Caracteristic:** arii de osteoliză fără reacţie osteoblastică.
- La o masă tumorală peste 10-12 celule apare de obicei o anemie normocromă, normocitară care este accentuată de disfuncţia renală, malnutriţie, caşexie.
- **Alte modificări hematologice:** leucopenie, trombocitopenie, hemoliză. Frecvent apare hipogamaglobulinemie, incidenţa sa variind cu tipul de proteină anormală produsă; este mai marcată în boala lanţurilor uşoare (se secretă numai lanţuri uşoare neataşate de lanţuri grele de Ig); VSH este normală în aceste cazuri. Scăderea nivelului seric al Ig policlonale normale este determinată fie de creşterea catabolizării lor, fie de creşterea volumului plasmatic; unii pacienţi au fagocite mononucleare circulante care alterează capacitatea celulelor B normale de a secreta sau produce Ig normale. Datorită hipogamaglobulinemiei, malnutriţiei, caşexici, insuficienţei renale infecţia este cauza cea mai frecventă de deces a acestor bolnavi.

Uneori diagnosticul de MM se stabileşte prin biopsie renală; **debutul unui MM** poate fi cu IRC progresivă, SN, proteinurie izolată, IRA, proteinurie şi hematurie.

3. **Tulburările electrolitice** din ser pot oferi indicii pentru diagnosticul de MM:

a. Pseudohipernatremia apare deoarece, în prezenţa unor cantităţi crescute de proteine circulante, apa totală per volum de ser este scăzută; corecţia fracţiunii din ser din care apa a fost înlocuită de proteine evidenţiază o natremie normală. Osmolaritatea plasmatică corectată la aceşti bolnavi este normală. Diferenţa dintre osmolaritatea măsurată şi cea calculată este reprezentată de „gaura osmolară" şi prezenţa sa este utilă pentru diagnosticarea pseudohipernatremiei:

Incidenţa insuficienţei renale este determinată de tipul de plasmocite

	Prevalenţă (%)	Lanţuri uşoare asociate	Proteinurie Bence Jones(%)	IR(%)	Clinică
MM cu IgG	50	k > λ	60	40	Agregate circulante de IgG3; cea mai frecventă; Prognostic bun.
MM cu IgA	20	idem	70	60	Polimeri circulanţi; hipercalcemie; plasmocitoame extramedulare.
MM cu IgM (macroglob. W)	12	idem	70	20	Sindrom de hipervâscozitate; multe organe infiltrate; limfocite plasmocitoide în MO.
MM cu IgD	4	idem	90	90	Electroforeză serică normală; diagnostic prin IF; infiltrare de organe.
MM cu IgE	1	idem	70		Plasmocite circulante (leucemie plasmocitară)
MM cu lanţuri uşoare	10	idem	100	80	Boală osoasă severă; hipogama. policlonală; proteinemie B-J la debutul insuficienţei renale.
Boala lanţurilor grele	<1	k?	doar lanţuri μ	rar	Plasmocite vacuolate în MO; prezentare limfom-like.
Amiloidoză primară (AL)	<1	λ>k	30	40	Neoplasm cu plasmocite.
Gamopatie monoclonală cu semnificaţie nedeterminată	3	k>λ	10	rară	Pot dezvolta în evoluţie neoplasm sau amiloidoză.

b. MM se poate însoţi de o **„gaură anionică" diminuată** deoarece cantităţi mari de Ig care posedă încărcătură electrostatică pozitivă tind să reducă gaura anionică normală prin creşterea anionilor neutralizanţi. Gaura anionică poate scădea sub 5 mEq/l (normal 12 mEq/l), mai ales la bolnavii cu MM tip IgG; este normală la cei cu MM tip IgA (la aceştia proteinele anormale sunt încărcate electronegativ la pH-ul fiziologic, atrăgând cationii şi ducând la creşterea găurii anionice dar, datorită hipoalbuminemiei concomitente, valorile găurii anionice sunt menţinute în limita normalului).

c. hipercupremia (cu apariţia inelului Keyser-Fleisher-like) se datorează creşterii legării cuprului de proteinele anormale din sânge.

d. hipercalcemia este tulburarea cea mai frecventă; proteinele mielomatoase pot lega calciul, producând sindrom de pseudohipercalcemie cu Ca^{++} seric ionizat normal şi Ca^{++} total crescut;alteori proteinele mielomatoase leagă fosfaţi, producând o falsă hiperfosfatemie.

4. Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv şi clasificarea MM se bazează pe identificarea şi cuantificarea moleculelor de Ig anormale produse de clona neoplazică. Aceasta se poate face prin electroforeză serică sau urinară. Determinarea cantitativă a Ig anormale este cel mai bun indiciu al progresiei bolii şi răspunsului la tratament.

Proteina Bence Jones este caracteristică MM; aceasta posedă caractere specifice de solubilitate: la 60°C precipită şi redevine solubilă prin încălzire la 100°C. Proteina Bence Jones reprezintă lanţurile uşoare de Ig care apar în urină. Lanţuri uşoare policlonale pot apărea în mod normal în urină. la o concentraţie de aproximativ 2,5 micrograme/ml. La

bolnavii cu gamopatii monoclonale de semnificaţie nedeterminată, concentraţia lanţurilor uşoare variază între 0,02-0,5 mg/ml; la cei cu MM sau macroglobulinemie Waldenström: 0,02-11,8 mg/ml.

Cauzele proteinuriei Bence Jones:

- MM;
- amiloidoza tip AL;
- boala lanţurilor uşoare;
- macroglobulinemia Waldenström;
- boala lanţurilor grele;
- gamapatii monoclonale;
- boli cronice limfoproliferative;
- tratamentul cu rifampicină.

Depozite renale de lanţuri uşoare monoclonale pot fi evidenţiate la biopsia renală în absenţa detectării paraproteinei în sânge sau urină; în aceste cazuri, biopsia medulară cu imunofenotipare pune diagnosticul de MM chiar atunci când celelalte investigaţii dau rezultate ambigue. Prezenţa de plasmocite circulante **peste 20%** din celulele noneritroide, mai ales când sunt bizare, vacuolare, multinucleate susţine diagnosticul de MM. Există însă cazuri când şi biopsia medulară este negativă; aceasta nu exclude posibilitatea existenţei unei populaţii de celule medulare producătoare lanţuri uşoare care se depozitează la nivel renal şi conduc la insuficienţă renală. În timp, la aceşti bolnavi tabloul clinic de MM devine complet.

5. Afectarea renală din MM

Orice compartiment renal poate fi afectat de depunerea de lanţuri uşoare deoarece rinichiul joacă rol major în îndepărtarea lor din circulaţie. Lanţurile uşoare de Ig sunt filtrate glomerular, apoi se reabsorb la nivel proximal unde sunt catabolizate, iar aminoacizii rezultaţi se reîntorc în circulaţie. Când procesele de reabsorbţie ajung la saturaţie, lanţurile uşoare ajung în fluidul distal şi se elimină prin urină. Administrarea parenterală de lanţuri uşoare în experimentele pe animale a dus la producerea unor leziuni tubulare, glomerulare şi vasculare identice cu cele evidenţiate la oameni. **Foarte rar se constată concomitenţa mai multor tipuri de leziuni.** În plus, unii pacienţi pot excreta cantităţi crescute de lanţuri uşoare monoclonale fără nici o disfuncţie renală. Tipul de leziune renală depinde de proprietăţile fizicochimice ale proteinelor excretate. Deşi structural sunt similare, fiecare din lanţurile uşoare este o moleculă unică, distinctă. Aceste caracteristici dau nefrotoxicitatea proprie fiecărui tip de proteină (exemplu - proteinele Bence Jones ce duc la formarea de cilindri au punct izoelectric peste 5,1).

Tipuri de leziuni renale din MM:

- **Glomerulopatii**

(1) Amiloidoza tip AL;
(2) Boala depozitelor granulare de lanţuri uşoare;
(3) GN fibrilară (membranoasă monotipică;

- **Leziuni tubulointerstiţiale**

(1) Sindrom Fanconi;
(2) Necroză tubulară proximală (necroză tululară acută);
(3) Nefropatie cilindrurică (rinichiul mielomatos);
(4) Nefropatie tubulointerstiţială;

- **Leziuni vasculare**
- **Proteinurie Bence Jones asimptomatică**
- **Nefropatie hipercalcemică**
- **Sindrom de hipervâscozitate**
- **Pielonefrite**
- **Infiltrate cu celule neoplazice**
- **Nefropatie obstructivă**

a. Glomerulopatii

Lanţurile uşoare pot polimeriza formând **amiloidul AL** sau se pot depozita nemodificate ca material dens, granular.

ME - evidenţiază amiloidul ca fibrile neramificate, cu diametrul 8-10 nm, localizate în mezangiu şi/sau regiunile subepiteliale. Pentru apariţia depozitului de amiloid în glomerul este necesară şi prezenţa amiloidului glicoproteic P care nu face parte din fibrilele de amiloid, dar le leagă şi este o componentă a MBG normale.

Depozitele granulare de lanţuri uşoare apar în **mezangiu şi/sau spaţiul subendotelial;** ele conţin lanţuri uşoare intacte şi fragmentate; nu conţin amiloid P. Amiloidul se colorează verzui cu Roşu de Congo în lumină polarizată. Depozitele granulare sunt formate în special din lanţuri uşoare κ, în timp ce amiloidul este format din lanţuri λ. Aceste 2 leziuni pot coexista şi pot apărea şi în alte organe: cord, ficat, nervi, vase sanguine.

În fazele precoce, aspectul clasic al ambelor leziuni este de **glomerulopatie nodulară,** asemănătoare celei cu leziuni minime (orice glomerulopatie cu LM care nu evoluează ca un SN corticosensibil trebuie suspectată de MM). În fazele avansate produc o **glomerulopatie tipică neinflamatorie, neproliferativă.** Rar, depozitele granulare pot produce o **glomerulopatie proliferativă**.

b. Leziunile tubulointerstiţiale sunt de 3 tipuri:

(1) Leziunea TCP cu sindrom Fanconi; mecanism: acumularea proteinei Bence Jones toxice în sistemul endolizozomal; uneori tabloul este de necroză tubulară acută secundară polimerizării lanţurilor uşoare în citoplasma celulelor tubulare proximale.

(2) Nefropatie cilindrurică (rinichiul mielomatos) este o NTI neinflamatorie determinată de formarea de cilindri de lanţuri uşoare în nefronul distal; cilindrii apar datorită coagregării lanţurilor uşoare cu glicoproteina Tamm-Horsfall. Glicoproteina T-H este sintetizată exclusiv de celulele ramurii ascendente groase a ansei Henle; proteina Bence-Jones se leagă de o porţiune comună posterioară a glicoproteinei T-H, apoi coagregă, ducând la ocluzia lumenului tubular cu apariţia obstrucţiei intranefronice şi a tabloului clinic de IRA. În formarea cilindrilor este esenţială porţiunea carbohidrată a glicoproteinei T-H; colchicina, care îndepărtează această porţiune, previne, în studiile experimentale, formarea cilindrilor. Coagregarea T-H + lanţuri uşoare depinde de mediul ionic, precum şi de proprietăţile fizicochimice ale lanţurilor uşoare: nu toate lanţurile uşoare duc la formarea de cilindri. Creşterea concentraţiei de NaCl sau Ca^{++} creşte coagregarea, ca şi furosemidul. Un flux tubular încetinit la nivel distal stimulează, de asemenea, procesul (în cazurile cu hipovolemie).

(3) Al 3-lea tip de afectare tubulointerstiţială este o leziune inflamatorie care mimează **NTI acută.** Se caracterizează prin infiltrate inflamatorii, inclusiv cu eozinofile, asociate cu leziuni active tubulare prin depozite de lanţuri uşoare dispuse de-a lungul MBT.

c. Leziuni vasculare

Depozite vasculare de lanţuri uşoare apar de obicei în asociere cu afectarea glomerulară; sunt localizate în peretele arteriolelor şi arterelor de calibru mic şi mediu, cu apariţia de vasculopatii proliferative sau neproliferative. Leziunile vasculare contribuie la deteriorarea funcţiei renale.

d. Hipercalcemia şi nefropatia hipercalcemică

Hipercalcemia este secundară creşterii resorbţiei osoase determinate de factori activatori ai osteoclastelor, care sunt citokine produse de celulele neoplazice. La unii bolnavi cu nivel seric al Ig anormale foarte crescut, Ca^{++} total seric este crescut prin legarea Ca^{++} de globuline, dar Ca^{++} ionic rămâne normal; această hipercalcemie nu necesită tratament.

Hipercalcemia, prin manifestările sale (greaţă, vărsături, pierdere renală de sare, depleţie de volum) duce la creşterea azotemiei.

Puncţia biopsie renală la bolnavii cu MM la care coexistă insuficienţă renală şi hipercalcemia evidenţiază formarea extensivă de cilindri proteinoşi, depozite calcice, necroze epiteliale. Aceasta indică faptul că proteinele Bence Jones, deshidratarea, precum şi disfuncţia tubulară (produsă de depozitele de calciu) pot produce **necroză tubulară acută şi IRA.**

Administrarea de soluţii saline corectează hipercalcemia; se recomandă furosemid la bolnavii euvolemici sau hipovolemici întrucât poate diminua nefrotoxicitatea lanţurilor uşoare (deşi creşte şi el excreţia calciului).

În cazurile de MM cu hipercalcemie **tratamentul** se face cu **repleţie de volum** şi **corticoizi** (prednison 60 mg/zi). În cazurile severe (Ca seric > 16mg/dl) se administrează **mithramicin** 25 micrograme/kg care normalizează calcemia în 24-36 ore cu menţinerea ei la valori normale timp de 1 săptămână. **Nitratul de galium** sau **bifosfonaţii,** eficace în terapia hipercalcemiei, sunt nefrotoxici şi trebuie administraţi numai la bolnavii euvolemici.

e. IRA în MM

Bolnavii cu MM pot dezvolta IRA după UIV deoarece substanţele de contrast reduc pasager FSR şi RFG, cu precipitarea proteinei Tamm-Horsfall; unele substanţe de contrast sunt uricozurice şi pot duce la precipitarea de uraţi în rinichi. Deshidratarea potenţează dezvoltarea IRA. **UIV este contraindicată la bolnavii cu MM.**

f. Nefropatia hiperuricemică

Hiperuricemia din MM rezultă din turnover-ul tumoral crescut, spontan sau secundar tratamentului. Spre deosebire de limfoame şi leucemii, nefropatia urică este mai rară în MM. **Tratamentul** se face cu allopurinol, alcalinizarea urinii, hidratare.

g. Pielonefrita

Infecţiile sunt cauza cea mai frecventă de deces în MM; infecţiile urinare sunt cele mai frecvente. Factorii predispozanţi sunt: hipogamaglobulinemia, vezica neurologică, hipertrofia de prostată cu uropatie obstructivă, sondajul vezical.

h. Nefropatia obstructivă

Poate apărea secundar:

- depozitelor de amiloid ureterale;
- nefrolitiazei;
- necrozei papilare;
- formării de cilindrii proteinoşi în pelvisul renal;
- vezicii neurologice secundare leziunilor medulare sau leziunilor nervoase rezultate din colapsul vertebral.

6. Evoluţie. Tratament

În lipsa tratamentului, boala renală determinată de lanţurile uşoare evoluează progresiv către insuficienţă renală. În depunerile granulare de lanţuri uşoare, evoluţia este de tip **GN rapid progresivă** către uremie; aspectul de tip GN nodulară are prognosticul cel mai sever.

Tratamentul constă în oprirea producţiei de lanţuri uşoare prin tratament cu **chimioterapice:** melfalan şi prednison; acestea reduc proteinuria şi ameliorează sindromul nefrotic. Majoritatea glomerulopatiilor din MM sunt rezistente la tratamentul chimioterapic, dar evoluţia inexorabilă spre IRC justifică încercarea terapiei chimioterapice, mai ales la creatinină serică sub 2 mg/dl.

Scăderea concentraţiei Ig anormale îmbunătăţeşte funcţia renală în rinichiul mielomatos, dar nu modifică leziunile glomerulare.

Este necesară evitarea factorilor care agravează nefrotoxicitatea lanţurilor uşoare: hipercalcemia, urini acide, furosemid, substanţe iodate de contrast, AINS.

Prin tratament, durata medie de supravieţuire a bolnavilor cu MM şi IRC uşoară este de circa 20 luni; la creatinină >2mg/dl, rata de supravieţuire scade la 4,3 luni.

Cauza cea mai frecventă de deces a bolnavilor cu IRC este infecţia.

În caz de uremie se iniţiază HD sau CAPD. Transplantul renal trebuie luat în discuţie numai la bolnavii fără manifestări extrarenale timp de cel puţin 1 an. La bolnavii cu depozite granulare de lanţuri uşoare poate apărea recidiva bolii pe grefă.

B. MACRÓGLOBULINEMIA WALDENSTRÖM (MW)

1. Generalităţi

MW este o afecţiune neoplazică distinctă de MM, cu originea în celule B mai imature. Se comportă clinic mai mult ca un limfom, majoritatea manifestărilor sale fiind secundare

infiltrării diverselor organe şi hipervâscozităţii sanguine. Celula malignă - un limfocit plasmocitoid mare - are capacitatea de a produce şi secreta IgM monoclonale (macroglobuline); unele din Ig se comportă ca crioglobuline, producând semne şi simptome criopatice. Simptomele cele mai severe sunt determinate de macroglobulinele anormale circulante: semne de hipervâscozitate şi hipervolemie, apărute de la debutul bolii (diateză hemoragică, tulburări neurologice, tulburări cardiace). Nu apar leziuni osteolitice.

2. Afectarea renală apare în 1/3 din cazuri prin:
- infiltrare renală cu celule limfocitoide;
- sindrom de hipervâscozitate;
- amiloidoză;
- glomerulonefrită mediată imun;
- depozite glomerulare nespecifice de IgM.

Deşi proteinuria Bence Jones poate fi detectată prin metode imunologice în peste 90% din cazuri, rinichiul mielomatos apare foarte rar.

a. Infiltrarea cu celule limfocitoide - apare în 1/3-1/2 din cazuri. Când se asociază amiloidoza, este evidentă nefromegalia bilaterală. Apariţia IgM în urină permite diagnosticul. La bolnavii cu infiltrare neoplazică masivă pot apărea celule neoplazice în urină.

b. Sindrom de hipervâscozitate

(1) Semnele sindromului de hipervâscozitate apar la toţi bolnavii cu MW.

(2) Caracteristic: creşterea vâscozităţii sanguine şi creşterea volemiei produc stază şi încetinirea circulaţiei sanguine, distensia patului capilar, hipercoagulabilitate.

(3) Clinic: defecte de concentrare urinară, azotemie, hematurie. Rar IRA sau evoluţie către IRC.

(4) Diagnosticul pozitiv se pune prin măsurarea vâscozităţii sanguine „relative", dar aceasta nu se corelează cu concentraţia Ig anormale din sânge; discrepanţa se datorează:
- agregabilităţii;
- polimerizării;
- crioprecipitabilităţii;
- formării de euglobuline in vitro.

(5) Tratamentul de urgenţă constă în **plasmafereză** cu îndepărtarea de cantităţi mari de macroglobuline prin următoarele metode:
- flebotomie 500 ml sânge şi centrifugarea 5 minute la 5000 rpm;
- folosirea unui separator de celule.

Plasmafereza se continuă până la scăderea vâscozităţii sanguine la un nivel acceptabil. Ca tratament de întreţinere: agenţi alchilanţi + prednison.

c. Glomerulopatie mediată imun

Spre deosebire de MM, apare destul de frecvent în MW, sub formă de:
- nefrită prin complexe imune asociată cu crioglobuline;
- depozite masive subendoteliale de IgM;
- o formă particulară: glomerulonefrită membranoasă atipică cu depozite organizate de IgG monoclonale.

d. Amiloidoza tip AL apare mult mai rar decât în MM. Prognosticul este sever, dar boala poate regresa sub tratament chimioterapic.

X. RINICHIUL ÎN BOLI CUTANATE

Leziuni tegumentare pot apărea în relaţie cu afecţiuni renale într-una din următoarele circumstanţe:

A. Leziunea cutanată face parte din tabloul clinic al unei boli sistemice, heredofamiliale, infecţioase sau face parte din efectele secundare renale şi cutanate ale anumitor droguri:

Boala	Manifestări cutanate
Boli sistemice	
- purpura Henoch-Schönlein	purpură palpabilă.
- poliangeite	purpură palpabilă; necroză ischemică; urticarie
- poliartrită reumatoidă	noduli subcutanaţi; necroză ischemică.
- sclerodermie	îngroşarea dermului; fenomene Raynaud; telangiectazie.
- boala mixtă a ţesutului conjunctiv	îngroşarea dermului; fenomene Raynaud.
- LES	variate: maculare, maculopapulare, purpurice, buloase, rash malar în „fluture", leziuni atrofice, alopecie, fotosensibilizare.
- crioglobulinemii	purpură; necroze cutanate.
- amiloidoză	papule, noduli, purpură.
- sarcoidoză	lupus pernio, papule sau plăci sarcoide, eritem nodos.
- gută	tofi gutoşi.
- diabet zaharat	necroză lipoidică, xantoame.
- purpura trombotică trombocitopenică	purpură.
- sindrom Sjögren	purpură palpabilă.
- micosis fungoid	infiltrarea pielii, eritem al pielii.
Boli heredofamiliale	
- boala Fabry	angiokeratoame ale scrotului, trunchiului, anhidroză.
- sindromul Nail-patella	onicodisplazie.
- cistinoza	hipopigmentare.
- lipodistrofia parţială	achantozis nigricans.
- scleroza tuberoasă	adenom sebaceu.
- sindrom Alport	ihtioză, dermatită eczematoidă.
- anemie falciformă	ulcere ischemice.
- neurofibromatoză (feocromocitom)	aspect café-au-lait, fibroame cutanate.
Boli infecţioase	
- GN poststreptococice	impetigo, scabie, erizipel, purpură.
- enocardita infecţioasă	noduli Osler, leziunile Janeway, hemoragii în aşchie, peteşii, purpură.
- afecţiuni virale (varicelă, pojar)	rash maculopapular.
- hepatita B	icter, rash maculopapular.
- bacteriemie stafilococică	abcese cutanate, necroliză epidermică, eritem difuz.
- lepră	îngroşarea dermului, hipoalgezie, autoamputaţii, eritem nodos.
- sifilis secundar	rash maculopapular.
- SIDA	sindrom Kaposi.
Medicamente	
- nefrita interstiţială acută de hipersensibilizare (meticilină)	rash maculopapular.
- hidrocarburi halogenate	icter.
- intoxicaţia cu paracetamol	icter.
- intoxicaţia cu mercur	acrodinie, dishidroză.
- tratament cu săruri de aur	rash maculopapular.
- tratament cu penicilamină	rash maculopapular.

B. Leziunile cutanate sunt primare şi domină tabloul clinic, iar afectarea renală apare ocazional şi este de importanţă mai mică:

1. Psoriazis - este o afecţiune cutanată cronică de etiologie necunoscută, caracterizată prin creşterea ratei turn-over-ului celulelor epidermului, cu formarea de plăci acoperite de scuame argintii, în special pe scalp, coate, genunchi. În cazurile severe, producţia de acid uric este foarte crescută, cu creşterea uricemiei şi a uricozuriei, ceea ce predispune la gută şi nefrolitiază. Uneori, secundar amiloidozei secundare, poate apărea **glomeruloscleroză focală şi nefropatie cu IgA.**

2. Eritemul multiform se caracterizează prin erupţie autolimitativă pe piele şi mucoase; în formele severe afectează regiuni mari ale pielii, precum şi mucoasa orală şi cea vaginală (sindrom Stevens-Johnson). Poate apărea după diferite infecţii bacteriene, fungice, cu protozoare; se poate manifesta ca afectare cutanată în cadrul neoplaziilor sau bolilor de colagen (LES) sau survine după o reacţie alergică la un anumit medicament (sulfonamide); poate fi idiopatică. **Biopsia de piele** evidenţiază vasculită limfocitică asociind depozite de IgG, IgM şi C3 în vasele dermului. **Afectarea renală** este foarte rară şi uşoară şi se manifestă prin hematurie şi proteinurie mică. Foarte rar se poate produce o GN proliferativă sau IRA secundară necrozei tubulare acute din cadrul sindromului Stevens-Johnson.

3. Necroliza epidermică toxică (boala Lyell) se caracterizează prin eritem difuz cu detaşarea epidermului. Apare secundar infecţiilor virale sau bacteriene, alergiei medicamentoase sau unei boli neoplazice subiacente. Infecţia stafilococică se poate asocia cu şoc toxic care, la rândul său, poate produce eritem difuz, bule şi IRA. **Afectarea renală** survine rar, este uşoară, manifestată numai prin hematurie sau proteinurie uşoară. Poate apărea **GN membranoasă sau proliferativă** cu sindrom nefrotic şi/sau insuficienţă renală.

4. Dermatita atopică este o afecţiune cronică, intens pruriginoasă, asociată rinitei alergice, febrei de fân sau astmului. Leziunile apar pe tegumentele flexorilor membrelor superioare şi inferioare şi se pot generaliza. Este semnalată o predispoziţie genetică. **Leziunile renale** cele mai frecvente sunt **leziunile minime** cu sindrom nefrotic rezistent la corticosteroizi; aceşti bolnavi au frecvent HLA-B12. Cauza poate fi alergia la proteinele din lapte (atât dermatita, cât şi sindromul nefrotic se remit prin dietă fără lapte).

5. Sindromul Gardner-Diamond este o afecţiune rară, caracterizată prin atacuri de leziuni pruriginoase dureroase. Apare în special la femei după un stress psihic. Unii bolnavi au teste cutanate pozitive la eritrocitele autologe şi boala este considerată a se datora sensibilizării la eritrocitele proprii. Se pot forma CIC; uneori evoluează ca **nefropatia membranoasă** cu depozite glomerulare de complexe antigen eritrocitar - anticorp.

6. Micosis fungoid - afecţiune neoplazică determinată de infiltrarea cutanată cu limfocite T neoplazice; se asociază cu eritem generalizat şi papule ferme şi noduli; poate coexista **nefropatia cu IgA**.

7. Boala Kimura (hiperplazia angiolimfoidă cu eozinofilie) este o afecţiune rară asociată cu noduli subcutanaţi (de obicei în jurul capului şi gâtului) şi eozinofilie sanguină. Apare la orientali între 20-40 ani. Leziunile subcutanate evidenţiază hiperplazie limfoidă, proliferare angioidă şi eozinofilie tisulară. **Afectarea renală,** manifestată prin proteinurie şi sindrom nefrotic, se poate datora: **leziunilor minime, GN membranoase, GN mezangiale proliferative, glomerulosclerozei segmentale şi focale.**

8. Boala Behçet: afecţiune sistemică caracterizată prin ulceraţii dureroase ale mucosei bucale, tractului gastrointestinal şi regiunii genitale, panuveită, vasculită retiniană, afectare neurologică tranzitorie, eritem nodos, artrite seronegative, ocluzii arteriale sau venoase, purpură. **Afectarea renală** este gravă, sub formă de **GN proliferativă şi/sau crescentică**.

XI. RINICHIUL ÎN VASCULITE

A. CRITERII ALE CLASIFICĂRII VASCULITELOR

1. În funcţie de mărimea vaselor afectate:

	Aorta	Ramuri aortice	Artere medii	Artere mici	Arteriole	Capilare	Venule	Vene
Vasculite ale vaselor mici								
• **Primare**								
- angeita de hipersensibilizare	-	-	-	-	-	+	++	-
- purpura anafilactoidă	-	-	-	-	-	+	++	-
- vasculită urticariană	-	-	-	-	-	+	++	-
- eritem multiform	-	-	-	-	-	+	++	-
• **Secundare**								
- Vasculita postinfecţioasă	-	-	-	+	+	+	++	-
- Crioglobulinemie mixtă	-	-	-	+	+	+	++	-
- Artrita reumatoidă	-	-	-	+	+	+	++	+
- LES	-	-	-	+	+	+	++	+
- sindrom Sjögren	-	-	+	+	+	+	++	+
Poliarterite								
- g. Wegener	-	-	+	+	+	+	++	+
- sindrom Churg Strauss	-	-	+	+	+	+	++	+
- granulomatoza limfomatoidă	-	-	+	+	-	-	-	+
- sindrom Behçet	-	+	+	+	+	+	++	+
- arterita cu celule gigante	+	+	+	+	+	-	-	-
- PAN	-	+-	++	++	+	-	-	-
- b. Kawasaki	-	++	+	-	-	-	-	-
- b. Takayashu	++	++	+	-	-	-	-	-

2. În funcţie de prezenţa sau absenţa granuloamelor:

	Granuloame	
Mărimea vaselor	**Da**	**Nu**
Mici	Granulomatoza Wegener	poliangeita microscopică purpura Henoch-Schönlein
Medii	Sindrom Churg Strauss	poliarterita clasică
Mari		arterita cu celule gigante sindrom Takayashu b. Kawasaki

3. În unele cazuri, debutul vasculitelor poate fi precipitat de:

• **infecţii**

- streptococi;
- hepatita B, C;
- otita medie;
- sifilis.

● **medicamente**
- penicilină;
- allopurinol;
- AINS;
- săruri de aur;
- sulfonamide;
- arsenicale;
- clorotiazidă;
- hidantoină;
- iod;
- carbamazepină;
- glibenclamid.

● **neoplazii**
- leucemie cu celule păroase;
- alte leucemii;
- alte boli limfoproliferative;
- tumori solide rare.

● **boli imune**
- sindrom Behçet;
- LES;
- artrită reumatoidă;
- hipocomplementemie;
- crioglobulinemia mixtă esenţială (tipII);
- sindrom Sjögren;
- boala serului.

În vasculitele renale ale vaselor mici se găseşte rareori o afecţiune sau boală asociată; vasculitele vaselor mari se pot asocia cu hepatită B.

B. GENERALITĂŢI

1. Vasculitele vaselor mari (aortă şi ramurile principale):

● **Arterita (temporală) cu celule gigante** - este o arterită granulomatoasă a aortei şi ramurilor ei principale, cu sediul predilect pentru ramurile extracraniene ale arterei carotide. Frecvent afectează artera temporală. Apare la pacienţii > 50 ani şi se asociază cu polimialgia reumatică.

● **Arterita Takayashu** - inflamaţie granulomatoasă a aortei şi ramurilor ei principale. Apare la pacienţii < 50 ani.

2. Vasculitele vaselor medii (principalele artere viscerale: renale, hepatice, coronare, mezenterice):

● **Poliarterita nodoasă** - inflamaţie necrotizantă a arterelor mijlocii şi mici fără GN sau vasculite în arteriole, capilare sau venule. Frecvent apare afectarea arterelor renale.

● **Boala Kawasaki** - arterita arterelor mari, mijlocii şi mici asociată cu limfadenopatie cutanată. Foarte frecvent sunt afectate artrele coronare. Pot fi afectate şi aorta şi sistemul venos. Apare frecvent la copii. Afectează vasele parenchimului renal.

3. Vasculitele vaselor mici (arterelor distale care se continuă cu arteriole: arterele renale arcuate şi interlobulare):

● **Granulomatoza Wegener** - inflamaţie granulomatoasă care implică tractul respirator şi vasculita necrozantă a vaselor mici şi medii: capilare, venule, arteriole şi artere. Frecvent apare GN necrotică. ANCA prezenţi.

● **Sindromul Churg-Strauss** - inflamaţie granulomatoasă şi eozinofilică a tractului respirator cu vasculită necrozantă a vaselor mici şi mediî, asociată cu astm bronşic şi eozinofilie. ANCA prezenţi.

● **Purpura Henoch-Schönlein** - vasculită cu depozite imune, predominant IgA, a vaselor mici: capilare, venule sau arteriole. Tipic: afectare cutanată, intestinală şi glomerulară; se asociază cu artralgii şi artrite.

● **Poliangeita (poliarterita) microscopică** - vasculită necrozantă cu depozite imune reduse sau fără depozite imune, care afectează vasele mici (capilare, arteriole sau venule). Poate fi prezentă şi arterita necrozantă a arterelor mici şi medii. Foarte frecvent apare GN necrotică. Afectează capilarele pulmonare. ANCA prezenţi.

● **Crioglobulinemia esenţială** - vasculită cu depozite crioglobulinemice în vasele mici şi cu crioglobulinemie glomerulară şi cutanată.

● **Angeita cutanată leucocitoclastică** - angeită cutanată izolată, fără vasculită sistemică sau GN.

Cu excepţia angeitei cutanate, celelalte vasculite ale vaselor mici se pot însoţi de GN şi se pot manifesta ca sindroame reno-pulmonare.

În vasculitele vaselor mari şi medii, foarte rar apar GN sau infarcte renale (în PAN).

În ultimii ani s-a evidenţiat aşa-numita **glomerulonefrită pauciimună crescentică idiopatică** şi relaţia ei cu vasculitele:

- ambele prezintă prodroame cu scădere ponderală, febră, mialgii;
- histologic şi imunologic sunt identice;
- unii pacienţi, care iniţial au numai vasculită limitată la nivel renal, dezvoltă ulterior vasculită sistemică tipică;
- ambele sunt, în majoritate, ANCA pozitive.

C. PATOGENIA VASCULITELOR

Etiopatogenia vasculitelor sistemice fiind necunoscută, s-au emis mai multe ipoteze privind mecanismele care participă la producerea lor.

1. Vasculite mediate prin complexe imune

- purpura Henoch-Schönlein;
- vasculita crioglobulinemică;
- vasculita lupică;
- vasculita din boala serului;
- vasculita prin CI indusă de infecţii.

Imunohistologic - complexe imune (IgG şi C) localizate în peretele vascular.

Prezenţa Ac legaţi de Ag în peretele vascular activează mediatorii inflamaţiei (complement, sistemul coagulării şi fibrinolizei, sistemul kininelor), care atrag şi activează neutrofilele şi monocitele. Leucocitele astfel activate eliberează enzime litice şi generează metaboliţi toxici ai O_2 care conduc la inflamaţie necrozantă a peretelui vascular. Exemplul tipic este cel al purpurei Henoch-Schönlein.

2. Vasculite mediate prin atac direct al anticorpilor

- sindromul Goodpasture (Ac anti-MB);
- boala Kawasaki (Ac anti-endoteliali).

Acelaşi eveniment inflamator final se obţine şi prin acţiunea Ac care se leagă de antigenele care sunt componente integrale ale pereţilor vasculari. Exempul tipic este cel al sindromului Goodpasture.

3. Vasculite asociate şi/sau mediate de ANCA

- granulomatoza Wegener;
- poliangeita microscopică;
- sindrom Churg-Strauss.

Deoarece acest grup de vasculite nu are o evidenţă imunohistologică a CI sau a acţiunii directe a Ac, a fost numit grupul **vasculitelor pauciimune**. Datorită asocierii acestora cu prezenţa ANCA (Ac anti-citoplasmă neutrofilă), s-a presupus ca mecanism patogenic **activarea leucocitară indusă de aceşti Ac**. ANCA sunt Ac direcţionaţi împotriva Ag ţintă specifice fiecărei vasculite.

În granulomatoza Wegener, ţinta este o proteinază 3 granulară neutrofilară, iar Ac sunt ANCA-C. În alte vasculite (ex. poliangeita microscopică) pattern-ul Ac este de tip perinuclear (ANCA-P), ţinta fiind heterogenă: mieloperoxidaza, elastaza, lactoferina, alte Ag citoplasmatice.

ANCA sunt capabili să activeze PMN cu secreţia de agenţi proinflamatori. Infecţiile

eliberează enzime intracelulare care reacţionează cu ANCA. O alternativă a acestei ipoteze este aceea că mieloperoxidaza sau alţi cationi ţintă intracelulari ies din celulă, se fixează de celulele endoteliale cu fixarea ulterioară a ANCA şi formarea de CI in situ. Contraargumentele acestei ipoteze sunt:

- cu excepţia vasculitelor cutanate leucocitoclastice, vasculitele nu sunt afecţiuni acute cu infiltrare neutrofilă predominantă, ci afecţiuni cronice cu infiltrare de celule T şi monocite;
- nici chiar în cazurile acute nu există depozite imune de IgG în vasele afectate, care ar reprezenta ANCA;
- nu s-a demonstrat prezenţa de mieloperoxidază sau proteinază 3 libere în ţesuturi.

4. Vasculite mediate celular

- rejetul vascular celular al allografelor (prin celule T);
- ? arterita temporală;
- ? arterita Takayashu.

O teorie, care încearcă să unifice ipotezele ANCA şi cea celulară, sugerează că celulele T sunt îndreptate împotriva proteinelor granulare leucocitare, care sunt majoritatea cationice şi se leagă de MBG, pe pereţii vaselor din interstiţiu şi glomeruli.

D. MANIFESTĂRILE CLINICE ALE VASCULITELOR CU INTERESARE RENALĂ

Majoritatea vasculitelor vaselor mici apar la vârste adulte sau la bătrâni, mai frecvent la sexul masculin; face excepţie purpura Henoch-Schönlein, care apare mai frecvent la copii. Majoritatea vasculitelor cu afectare renală sunt vasculite ale vaselor mici (arteriole, capilare); circa 1/3 au granulomatoză Wegener, 1-2% au boala Churg Strauss şi o minoritate are purpură Henoch-Scönlein; restul este reprezentat de poliangeitele microscopice.

Principalele **caracteristici clinice** ale vasculitelor:

- febră; mialgii; artralgii;
- **manifestări cutanate:** purpură, urticarie, vezicule, ulcere, hemoragii "în aşchie";
- **manifestări pulmonare:** astm, hemoragii pulmonare, pneumonii, colaps traheal;
- **afectare neurologică:** neuropatii periferice, AVC;
- **manifestări gastrointestinale:** ulcere orale, sângerări, ulceraţii şi infarctizări de intestin, pancreatită acută;
- **manifestări cardiovasculare:** HTA, insuficienţă aortică, gangrene periferice;
- **ochi:** uveite, cecitate tranzitorie;
- **afectare renală:** hematurie/proteinurie, insuficienţă renală, prostatită, obstrucţie, dureri testiculare.

Cele mai afectate organe în asociere cu interesarea renală sunt: pielea, plămânii, articulaţiile, ochii, SNC. Manifestările extrarenale pot preceda cu luni sau ani de zile afectarea renală. Uneori afectarea rinichiului poate să nu apară; de exemplu, granulomatoza Wegener se poate manifesta numai prin granuloame subglotice şi leziuni pulmonare solitare sau multiple şi după mulţi ani, chiar decenii, poate apărea şi afectarea renală.

HTA severă apare foarte rar în vasculitele mici şi aceasta permite distincţia dintre nefrita vasculitică şi nefrita cu componentă proliferativă sau infiltrativă la nivelul glomerulului, în care HTA este întotdeauna prezentă, precum şi de vasculita vaselor mari (clasica poliarterită nodoasă).

E. DIAGNOSTICUL VASCULITELOR

- suspiciunea de vasculită sistemică - semne sau simptome ale inflamaţiei (febră, artralgii, mialgii, scădere ponderală);
- încadrarea într-una din clase (vasculite ale vaselor mari, medii, mici);
- leziuni histologice - granulomatoase sau necrozante;
- leziuni imunohistologice - depozite imune sau pauciimune;
- date de laborator specifice - titrul ANCA, IgA tisulare, crioglobuline serice.

● Diagnosticul este relativ facil în faţa coexistenţei nefrită + artralgii/purpură/uveită. Mai dificilă este situaţia în care apare o boală renală aparent primară; în prezenţa scăderii ponderale, mialgiilor, febrei, VSH crescută poate fi suspectată vasculita.

● **Diagnosticul diferenţial** al vasculitelor se face cu:
- boala ateroembolică;
- endocardita infecţioasă şi mixomul atrial cu embolism;
- infecţii: meningococemie, ricketsii, febră tifoidă; LES, sarcoidoza, leucemii, nefrita interstiţială acută de hipersensibilizare, sindrom Goodpasture.

Sindromul Goodpasture nu se însoţeşte de purpură şi nici de prodroamele vasculitelor.

În cazul bolii **Churg Strauss** (deşi aceasta afectează rar rinichiul) este necesar diagnosticul diferenţial cu sindromul Degos (papuloza atrofică malignă), boala Weber-Christian, sindromul de hipereozinofilie.

În ceea ce priveşte **ANCA,** prezenţa lor este esenţială pentru diagnostic, dar aceştia pot lipsi după tratamente imunosupresive anterioare.

Angiografia viscerală sau renală are utilitate mică în diagnosticul unei vasculite a vaselor mici, dar în vasculitele vaselor mari poate evidenţia anevrisme mici caracteristice.

Biopsia renală este valoroasă în diagnosticarea unei vasculite. Biopsia leziunilor nazale (atunci când se suspectează granulomatoza Wegener) este adesea inutilă, evidenţiind doar ţesut necrotic şi putând chiar întârzia diagnosticul; biopsia pulmonară din leziuni poate fi de valoare mai mare.

F. PARACLINICA ÎN VASCULITELE RENALE

● **Radiologia**

Modificările pulmonare pot varia de la umbre noduloreticulare la aspectul de hemoragie pulmonară difuză. Necroza leziunilor din granulomatoza Wegener duce la formarea de cavităţi cu pereţi subţiri (spre deosebire de pereţii groşi ai cavităţilor din leziunile infecţioase); se pot asocia colaps sau stenoze traheale, distrucţie osoasă peri şi în sinusurile nazale.

● **Hematologic**
- anemie normocromă normocitară;
- în majoritatea cazurilor: leucocitoză cu neutrofilie; în boala Churg Strauss apare eozinofilie;
- trombocitele sunt în număr crescut, în special în granulomatoza Wegener;
- VSH crescută;
- teste de coagulare normale.

● **Biochimie**
- albumină serică scăzută, chiar în prezenţa unei proteinurii mici (datorită redistribuţiei albuminei în spaţiul extravascular prin capilaritate difuză);
- teste hepatice normale;
- Ca seric poate fi crescut datorită creşterii activităţii 1-α-hidroxilazei în macrofagele ce formează ţesutul granulomatos.

● **Teste funcţionale renale**

- prezenţa de cilindri hematici, sediment urinar „telescopat", hematurie, proteinurie mică (aproape niciodată de rang nefrotic), creşterea retenţiei azotate, scăderea RFG. Circa 15-40% din bolnavii cu vasculite mici ce afectează rinichiul necesită dializă. O cauză rară de insuficienţă renală este obstrucţia ureterală.

● **Teste imunologice**
- Ig serice sunt normale, cu excepţia bolii Churg Strauss în care IgE sunt crescute;
- complementul seric este normal, cu excepţia vasculitelor ce complică LES, crioglobulinemiile, vasculitele cutanate hipocomplementemice;
- sunt prezente antiglobuline (factori reumatoizi), dar în titru scăzut;
- complexe imune circulante;
- ANCA sunt utili pentru diferenţierea vasculitelor pe vase mici; 90% din pacienţii cu granulomatoză Wegener activă (netratată) au ANCA-C; 80% din pacienţi cu poliangeită microscopică au fie ANCA-C, fie ANCA-P; pacienţii cu Churg Strauss au ANCA-P.

G. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunea comună tuturor vasculitelor ce afectează rinichiul este **glomerulonefrita focală necrotizantă** (fără prezenţa de depozite imune glomerulare, infiltrate sau proliferare glomerulară), asociată cu formarea de **crescenturi;** afectează 40-100% din glomeruli.

Leziunile se pot afla în diferite stadii de evoluţie. Există o corelaţie între creatinina serică şi extinderea formării crescenturilor.

La unii bolnavi apar **depozite imune intraglomerulare** asociate uneori cu **proliferare mezangială sau infiltrare celulară** - în nefropatia cu IgA, în purpura Henoch-Schönlein.

În crioglobulinemia mixtă esenţială (tip II) apar **agregate masive subendoteliale de IgM** sau **IgG;** în LES se decelează depozite de complement şi izotipuri Ig; în vasculitele din unele infecţii sau neoplazii pot apărea **depozite imune în glomerul.**

Se descriu frecvent infiltrate interstiţiale în asociere cu glomerulonefrită crescentică severă. În afecţiunile Wegener apar granuloame sau glomerulonefrite granulomatoase.

Vasele renale extraglomerulare pot fi normale; în 1/3-1/2 din cazuri suferă procese de vasculită arteriolară: inflamaţie cu infiltrat perivascular, cu puţine polimorfonucleare, majoritatea celulelor fiind limfocite T (în special CD4) şi monocite/macrofage; aceasta se asociază cu necroza parietală, pierderea laminei externe şi interne cu trecerea proteinelor plasmatice în peretele vascular şi în ţesutul perivascular; rupturile vasculare sunt excentrice, afectând doar o parte din circumferinţă şi fiind limitate pe secţiune longitudinală. La nivelul vaselor mari se formează anevrisme.

Vasculitele renale pot afecta şi tractul urinar, în special ureterele şi prostata, dând naştere la prostatită granulomatoasă şi uropatie obstructivă.

H. TRATAMENTUL VASCULITELOR RENALE

1. Prednison 1 mg/kg/zi în timpul fazei acute a vasculitei, urmat de reducerea dozelor până la o valoare de întreţinere care este menţinută până la 5 ani.

Este util în:

- purpura Henoch-Schönlein atunci când există dureri abdominale datorate vasculitei intestinale (fiind o vasculită autolimitată, este suficient tratamentul cu AINS);
- în vasculita crioglobulinemică cu inflamaţie vasculară severă;
- formele uşoare ale vasculitelor vaselor mici (PAN cutanată, granulomatoza Wegener limitată la afectarea tractului respirator).

Nu este indicat în boala Kawasaki deoarece agravează afecţiunea coronariană.

2. Metilprednisolon (în perioada de inducţie a tratamentului, urmat de administrarea de prednison în tratamentul de întreţinere) 1 g/zi i.v., 3 zile consecutiv. Se foloseşte în formele severe de boală (creatininemie crescută sau necesitatea începerii dializei):

- în GN severă din purpura Henoch-Schönlein;
- în vasculitele vaselor mici.

3. Ciclofosfamida se administrează în tratamentul de inducţie (10-12 săptămâni) în funcţie de creatininemie şi numărul de leucocite. Tratamentul nu trebuie prelungit datorită riscului de efecte secundare. Tratamentul de întreţinere se continuă cu azatioprină asociată cu prednison. Se administrează în:

- GN din purpura Henoch-Schönlein;
- vasculita criglobulinemică cu inflamaţie vasculară severă;
- vasculitele vaselor mici;
- în forma severă a arteritei Takayashu sau în cazul toxicităţii cortizonice.

4. AINS se folosesc mai ales în purpura Henoch-Schönlein şi se asociază frecvent cu gamaglobuline administrate i.v. în doze mari:

- în GNRP din vasculitele vaselor mici;
- în boala Kawasaki este suficientă administrarea gamaglobulinelor pentru controlul manifestărilor inflamatorii, pentru prevenirea trombozelor şi întârzierea afectării coronariene (> 90% dintre pacienţi au rezoluţie completă).

5. α-interferonul este util în vasculitele crioglobulinemice produse de hepatita C.

6. Plasmafereza se foloseşte mai ales la pacienţii cu IRC avansată (creatininemie > 5mg/dl sau necesitatea iniţierii dializiei), 7-10 schimburi de 4 litri/zi; mai este utilă în:

- GN din purpura Henoch-Schönlein;
- vasculitele crioglobulinemice severe;
- GNRP din vasculitele vaselor mici.

• Tratamentul de întreţinere (prednison +/- azatioprină), care durează circa 5 ani, se poate sista la pacienţii cu ANCA negativi, cu funcţie renală stabilă, fără proteinurie sau cu proteinurie mică sau cu sediment urinar inactiv. Iniţial se opreşte azatioprina, apoi prednisonul pe o perioadă de mai multe luni cu urmărirea titrului ANCA în această perioadă.

I. EVOLUŢIE

Recuperarea funcţiei renale, sub tratament, se face după o perioadă destul de lungă (1-2 ani uneori), timp în care pacientul poate necesita dializă; regula este însă recuperarea în câteva săptămâni. Pe măsură ce funcţia renală se îmbunătăţeşte, poate apărea proteinurie masivă cu apariţia SN, spre deosebire de faza iniţială; frecvent proteinuria diminuă în timp chiar fără o modificare a tratamentului şi poate dispărea. La cei cu proteinurie persistentă, IEC pot fi utili.

Sub tratament, majoritatea pacienţilor cu vasculite renale mor sau recuperează, aşa încât doar 10-15% ajung în faza de uremie, necesitând dializă sau transplant renal; există însă posibilitatea recrudescenţei vasculitei pe grefa renală.

XII. AMILOIDOZA RENALĂ

A. TERMENUL DE AMILOIDOZĂ este morfopatologic, desemnând o diversitate de afecţiuni infiltrative cronice caracterizate prin prezenţa depozitelor extracelulare de proteine fibrilare insolubile. Diferenţierea se face pe baza structurii imunochimice a materialului amiloid.

Amiloidul este constituit din fibrile (proteine subunitare; tipul de fibrile constituie baza clasificării biochimice a amiloidozei), componentul amiloidic P, glicozaminoglicani şi compuşi anorganici.

1. Proteina subunitară AL = porţiunea N-terminală a lanţurilor uşoare - este prezentă în amiloidoza primitivă şi amiloidoza din gamopatiile monoclonale; rezultă din clivarea proteolitică a imunoglobulinelor; este sintetizată în limfo-plasmocite.

2. Proteina subunitară AA = Apo-LP din HDL - prezentă în amiloidoza reactivă şi cea din boala periodică; este sintetizată în hepatocite sub controlul IL-1.

3. Proteina subunitară AF = prealbumină cu substituţia valinei cu metionină în poziţia 30 - identificată în amiloidoza sistemică senilă.

4. Beta 2 microglobulina - întâlnită în amiloidoza hemodializaţilor cronici.

Există trăsături comune ale fibrilelor proteice din toate tipurile de boală:

- la examinarea prin difracţie de raze X apar lanţuri pliate tip β;
- în ME au configuraţie fibrilară neramificată;
- în examinare sub lumină polarizată, după colorare cu Roşu Congo, prezintă birefringenţă verde;
- depozitele sunt asociate cu agregate de glicozaminoglicani şi component P (formaţiuni inelare dispuse în toate tipurile de amiloid);
- fibrilele sunt rezistente la degradare şi solubilizare enzimatică.

B. DIAGNOSTICUL DE AMILOIDOZĂ este suspectat în prezenţa datelor clinice sugestive şi certificat pe baza rezultatului biopsiei, al cărei sediu de prelevare este controversat:

- în amiloidoza AL şi AA, biopsia ţesutului subcutanat este pozitivă în 70-80% din cazuri, iar biopsia de măduvă osoasă în 50% din cazuri;
- biopsia rectală oferă rezultate pozitive în 73% din prelevări;
- sensibilitatea biopsiei renale la pacienţi cu proteinurie poate atinge 100%; riscul major de sângerare, care restrânge indicaţiile biopsiei hepatice, este neglijabil în cazul biopsiei renale;
- alte sedii pentru biopsiere sunt ţesutul cutanat şi gingia, mucoasa gastrică şi a intestinului subţire;
- analiza ţesutului sinovial obţinut după decompresii chirurgicale în sindroamele de tunel carpian oferă întotdeauna rezultate pozitive.

Clasificare istorică	Componenta moleculară majoră	Afectare glomerulară
Primară		
- asociată cu mielom multiplu	Ig cu lanţuri uşoare	+
- fără discrazia celulelor plasmatice		+
Secundară		
- asociată cu infecţii cronice, boli imune, inflamatorii, neoplazii	Amiloid seric A Apolipoproteină (AA)	+
Beta 2 microglobulina		
- hemodializa de lungă durată	β2 microglobulina	-
Heredofamilială		
● **Varietăţi nefropatice**		
- febra mediteraneană familială	AA	+
- Muckle-Wells	?	+
- Ostertaag	?	+
- Zalin	Apolipoproteina A1	+
● **Varietăţi neuropatice**		
- tipul I Japonez, Portughez, Suedez	Met^{30} prealbumina	-
- tipul II German, Elveţian, Indiana, Maryland	Gly^{49}/Ile^{33} prealbumina	-
- tipul III Englez, Irlandez, Scoţian, Iowa	Apolipoproteina A1 ($Gly^{76} \rightarrow Arg^{26}$)	-
- tipul IV Finlanda	Gelsolin	+
- Danez	Met^{110}prealbumina	-
- Apalaşian	Ala^{60}prealbumină	-
- Islandez	Cystatin C	-
- Trisomia 21, angiopatia amiloidă cerebrală olandeză, Boala Alzheimer	β-proteina Alzheimer	
Boli endocrine		
- Diabet zaharat tip II	Polipeptid insular	-
- Carcinom medular tiroidian	Calcitonină	-
Senilă		
- Cardiacă	Prealbumină	-
- Atrială izolată	Peptid natriuretic atrial	-
- Cerebrală	A4 sau B	-
Localizată	Ig cu lanţuri uşoare	-

C. INVESTIGAŢIILE NEINVAZIVE care pot sugera diagnosticul de amiloidoză sunt:

1. electroforeza şi imunelectroforeza proteinelor serice: decelează în două treimi din cazuri prezenţa unei paraproteine monoclonale sugestive, iar examinarea concomitentă a urinei creşte incidenţa la 86%;

2. efectuarea unei **ecografii bidimensionale** diagnostichează deseori prezenţa de amiloid cardiac;

3. prezenţa **corpilor Howell-Jolly** în frotiul sângelui periferic denotă implicarea splenică;

4. scintigrafia poate detecta depozitele de amiloid; în timp ce studiile cu Tc^{99m} au fost abandonate datorită lipsei de specificitate, azi sunt utilizate scanările cu P marcat cu I^{123} sau $\beta_2$microglobulina marcată radioactiv.

Amiloidoza renală poate apărea în lipsa unei boli preexistente evidente (amiloidoză primară), fiind caracterizată de prezenţa fibrilelor proteice tip AL sau ca afecţiune secundară renală în stări inflamatorii, imune, infecţioase, neoplazice - acumulare de fibrile proteice de tip AA.

D. AMILOIDOZA PRIMARĂ - caracteristici clinice şi paraclinice

Procesul primar este reprezentat de acumularea la nivel tisular a unui material format din porţiunile NH_2-terminale ale regiunii variabile a lanţurilor Ig uşoare (AL), presupus a fi produs de o anumită populaţie monocloclonală de plasmocite. Concentraţia crescută a plasmocitelor la nivelul frotiurilor de măduvă osoasă face uneori dificil diagnosticul diferenţial cu mielomul multiplu, care asociază şi el depozite de fibrile proteice de acelaşi tip AL (se suspectează **amiloidoza** atunci când numărul plasmocitelor nu depăşeşte 25%, proteina monoclonală urinară şi serică este prezentă în cantităţi mici şi nu există anemie, hipercalcemie sau liză osoasă asociate).

- Apare cu frecvenţă crescută la sexul masculin; vârsta medie de apariţie este 60 ani, fiind raportate cazuri şi sub 40 ani.
- Suspiciunea clinică se pune în prezenţa unei afectări pluriorganice, cele mai frecvent afectate sedii fiind la nivel renal (50%), cardiac (40%), tunel carpian (26%), sistem nervos periferic sau autonom (19%), hepatic (16%) şi leziuni cutanate purpurice (5-15%).
- Simptomele nespecifice sunt frecvent întâlnite: pierdere ponderală, astenie fizică, fatigabilitate.
- **Simptomul renal dominant** este **edemul:** la 40% dintre pacienţi **proteinuria** este nefrotică, are grad mic de selectivitate (proteine plasmatice diverse şi proteine monoclonale). Funcţia renală este afectată la peste jumătate din pacienţi, alterarea nefiind corelată cu importanţa depozitelor glomerulare de amiloid. **Sumarul de urină** este necaracteristic. **Alterări ale funcţiei tubulare renale** pot produce acidoză tubulară sau diminuarea capacităţii renale de concentrare a urinii. **Nefromegalia** nu reprezintă o trăsătură caracteristică a bolii. Nivelurile **colesterolului seric** sunt inconstant crescute. **HTA** apare la 20-50% din bolnavi; **hipotensiunea ortostatică** este un simptom caracteristic, secundar afectării sistemului nervos autonom.

E. AMILOIDOZA SECUNDARĂ

Componenta majoră a depozitelor specifice amiloidozei secundare este o apolipoproteină, produs de clivaj al amiloidului seric A, a cărei sinteză este stimulată de interleukina-1, cu acumulare tisulară secundară mai multor stări patologice: infecţii cronice, inflamaţii, dereglări imune, genetice şi boli neoplazice.

1. Cauze de amiloidoză secundară

a. Boli inflamatorii cronice	**b. Boli familiale**
Artrita reumatoidă	Febra mediteraneană familială
Spondilita anchilozantă	Glicogenoza tip Ib
Artrita psoriazică	Astrocitom
Sindrom Sjögren	**c. Boli infecţioase cronice**
Sindrom Reiter	Tuberculoză
Sindrom Behçet	Osteomielită
Artrita reumatoidă juvenilă	Paraplegie
Boala Wipple	Abuz de heroină
Boli inflamatorii intestinale	Bronşiectazii
LES (rar)	Lepră
Polimiozită	Sifilis
Sclerodermie	Fibroză chistică
Arsuri de gradul III	SIDA
Arterita Takayashu	Pielonefrita xantogranulomatoasă

d. Neoplazii	
Mielom multiplu	Boala Hodgkin
Carcinom renal	Carcinom medular tiroidian
Macroglobulinemia Waldenström	Cancer cervical uterin

2. Caracteristici clinice şi paraclinice

La bolile infecţioase citate clasic drept cauze majore ale amiloidozei secundare - sifilisul, tuberculoza, osteomielita, supuraţiile bronho-pulmonare - se adaugă afecţiunile imune şi inflamatorii cu evoluţie îndelungată, de peste 20 de ani (exemplu - RAA).

Frecvent, bolnavul prezintă **poliurie** - consecinţă a depozitelor peritubulare de amiloid; hipertensiunea arterială lipseşte; anemia şi denutriţia uremiei sunt mai grave decât în alte nefropatii, datorită afecţiunii cauzale. Depunerea sistemică a amiloidului poate adăuga tabloului clinic un sindrom diareic cronic, insuficienţă cardiacă, hepato-splenomegalie, macroglosie etc.

Paraclinic

- **urinar:** iniţial nu sunt modificări, ulterior proteinurie neselectivă care se accentuează devenind nefrotică; poliurie cu tulburări de concentraţie a urinii; sediment urinar sărac, necaracteristic
- **sanguin:** VSH şi fibrinogen crescute; momentul instalării proteinuriei nefrotice se va însoţi de hipoproteinemie cu hipoalbuminemie, hiper α_2 şi β, dar **fără dislipidemie;** tulburări hidroelectrolitice şi acidoză secundare acidozei tubulare renale. Proteina AA este un excelent marker al inflamaţiei în bolile sistemice; creşterea nivelului seric al proteinei AA este corelat cu evolutivitatea bolii şi cu scăderea clearance-ului de creatinină.
- **imagistică:** radiografia renală simplă arată nefromegalie; urografic - nefromegalie fără alte modificări semnificative; ecografic - nefromegalie cu ecodensitate crescută; scintigrafie - captare redusă a radiofarmaceuticului.

3. Amiloidoza heredofamilială

Din această categorie fac parte o serie de defecte cu transmitere **autosomal dominantă,** caracterizate, în majoritatea lor, prin prezenţa de depozite formate din molecule „ prealbumine thyroxine - binding", denumite **transtiretine** şi diferind între ele prin substituţia unui singur aminoacid.

Manifestările clinice diferă mult, chiar în prezenţa unor depozite cu structură moleculară similară; deşi sunt descrise două tipuri clinice distincte - forma nefropatică şi forma neuropatică - afectarea renală este departe de a fi o excepţie în toate formele de amiloidoză heredofamilială, implicând proteinurie de diverse grade şi uneori insuficienţă renală.

Febra mediteraneană familială

Amiloidoza secundară febrei mediteraneene familiale - boală ereditară cu transmitere autosomal recesivă întâlnită în Turcia, Israel, Armenia, ţările arabe - are o frecvenţă variabilă, evoluând totdeauna cu atingere glomerulară (proteinurie uneori de tip nefrotic) şi insuficienţă renală.

Terapia acestui grup de afecţiuni este încă discutabilă.

F. ASPECTE ANATOMOPATOLOGICE

1. Macroscopic - clasic, nefromegalia este regulă; parenchimul este dur, corticala gălbuie, medulara nemodificată.

2. MO oferă aspecte asemănătoare în cele două forme de amiloidoză. Pentru detectarea stadiilor incipiente sunt necesare coloraţii speciale:

- depozitele colorate cu **roşu Congo** de la nivelul mezangiului şi al peretelui capilarelor periferice dovedesc birefringenţă verde atunci când sunt examinate în lumină polarizată;
- colorarea cu **tioflavină-T** produce fluorescenţă la examinarea sub raze ultraviolete.

Se pot detecta depozite amiloidice în mezangiu, îngroşări ale pereţilor vaselor, mici depozite nodulare ce proemină în lumenul vaselor şi al ductelor colectoare; prezenţa depozitelor interstiţiale asociază defecte de funcţie tubulară, traduse prin diminuarea reabsorbţiei HCO_3^- sau/şi diabet insipid nefrogen.

Coloraţia standard cu hematoxilin-eozină oferă date în stadiile mai avansate ale bolii, vizualizându-se depuneri mezangiale ale unui material eozinofil. Imaginea de **glomeruli paucicelulari** din stadiile severe impune diagnosticul diferenţial cu glomeruloscleroza diabetică, boala lanţurilor uşoare, glomerulonefritele cronice nespecifice; **îngroşarea pereţilor capilari** necesită diferenţierea de aspectul glomerulonefritei membranoase idiopatice. Se pot vizualiza cilindri de amiloid intratubulari. În varietatea familială Ostertaag depozitele de amiloid sunt înconjurate de celule gigante.

3. ME este investigaţia ce oferă diagnosticul de certitudine al bolii, prin imaginea **patognomonică** a fibrilelor de amiloid fine, de 8-10 nm, dispuse neregulat sau în mănunchiuri, iniţial pe faţa endotelială a membranei bazale. Lipsa periodicităţii le diferenţiază de fibrilele de colagen. Se găsesc izolate la nivelul mezangiului (în afectări minore) şi pe versanţii subepitelial şi subendotelial ai MBG (afectări severe); în final membrana bazală este înlocuită cu substanţă amiloidă. În acest ultim stadiu se instalează **faza nefrotică** a bolii. Dispoziţia fibrilară regulată aparţine amiloidului tip AA, în timp ce depozitele granulare sunt mai des formate din amiloid tip AL.

4. Imunofluorescenţa nu oferă date necesare diagnosticului de certitudine. Imaginea este de mase intracapilare şi mezangiale amorfe, slab colorate; a fost detectată prezenţa de Ig, lanţuri uşoare, C3, proteină AA şi alte proteine serice (albumină, fibrinogen).

G. PATOGENEZĂ

Procesul patologic principal constă în depunerea de material amiloid, alcătuit din proteine cu structuri diferite, dar cu două caracteristici comune: **birefringenţă verde** la examinarea în lumină polarizată după colorare cu roşu Congo şi **configuraţie tip β** la cristalografie cu raze X. În unele cazuri, cauza depunerii este hiperproducţia de proteine specifice: depunerea de amiloid AL în mielomul multiplu, depunerea amiloidului AA provenit din sinteza crescută a apolipoproteinei de fază acută AA în amiloidoza secundară şi febra familială mediteraneană, depozite de $\beta_2$microglobulină în amiloidoza asociată dializei; chiar şi în aceste cazuri este necesară intervenţia unor factori favorizanţi.

Alt grup patogenic este cel al depunerilor de prealbumine şi transtiretine, la care cauza probabilă este abaterea (chiar minoră, cu un singur aminoacid) de la structura proteinelor normale, determinând modificări ale proprietăţilor fizicochimice ale moleculelor. În cazul depunerilor de $\beta_2$microglobulină- amiloid, modificările structurale pot merge până la clivaje moleculare şi procese de glicozilare, rezultând produşi care stimulează secundar secreţia TNFα şi a IL-1, având şi efect chemotactic pentru mononucleare; se acumulează astfel depozite de proteine $\beta_2$microglobulină, component P şi glicozaminoglicani.

H. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

- **Sindromul nefrotic impur:** absenţa hipertensiunii şi a hematuriei;
- **Sindromul nefrotic pur**: absenţa dislipidemiei, proteinurie neselectivă cu eventuale paraproteine, nefromegalie persistentă chiar şi după instalarea retenţiei azotate, antecedente personale sugestive, evidenţierea amiloidului prin puncţie-biopsie;
- **Nefropatia mielomatoasă**: poate însoţi amiloidoza; sunt prezente modificări osoase, plasmocitoză, hiperproteinemie cu hipergamaglobulinemie monoclonală, mielogramă caracteristică, paraproteinurie.

I. COMPLICAŢIILE amiloidozei sunt cele ale sindromului nefrotic (hemoragii, infecţii), agravate de tarele biologice ale bolii care „a produs" amiloid.

J. EVOLUŢIE

Durata medie de supravieţuire a pacienţilor cu amiloidoză este de aproximativ 20 de luni, rata supravieţuirilor la 5 ani fiind în jur de 20%.

Elemente de prognostic nefavorabil sunt considerate:

- insuficienţa cardiacă congestivă;
- nivel seric crescut al creatininei;
- prezenţa fibrozei interstiţiale renale;
- proteinuria cu lanţuri λ (durată a supravieţuirii de 12 luni, faţă de 30 de luni în cazul lanţurilor κ prezente în urină).

K. PRINCIPII DE TRATAMENT

● Schemele de tratament folosite includ **prednison** şi **agenţi alkilanţi,** cu un mare risc (4%) de apariţie a efectelor adverse majore: sindrom dismielopoietic sau leucemie francă. Speranţa de viaţă nu este semnificativ crescută (89,4 luni la bolnavii ce fac parte din lotul redus ce răspunde favorabil la această terapie). Prezenţa insuficienţei renale **exclude** şansele unui răspuns pozitiv, chiar şi în cazul combinării prednisonului cu melphalan şi colchicină.

● **Hemodializa sau dializa peritoneală** instituite la pacienţii cu amiloidoză primară oferă o supravieţuire limitată la 8 luni, cauza principală a decesului constituind-o complicaţiile cardiace; în amiloidoza secundară rezultatele hemodializei sunt net superioare.

● **Transplantul renal** efectuat la pacienţii cu amiloidoză prezintă procent de recădere egal cu al bolnavilor transplantaţi pentru afecţiuni glomerulare primitive, succesul transplantului fiind limitat de reapariţia amiloidozei pe rinichiul transplantat. Durata de supravieţuire este redusă postransplant în amiloidoza primară; eficienţa tratamentului cu **colchicină** pentru diminuarea recurenţei amiloidozei nu s-a dovedit a avea acelaşi efect ca în cazul transplantelor după amiloidoză secundară. Supravieţuirea grefei în amiloidoza secundară poate depăşi 10 ani; impune administrarea unei doze zilnice de 1,5 mg colchicină, care nu are nici un efect curativ, ci doar profilactic.

● Profilaxia este **terapia** bolilor de bază: antibiotice în stările infecţioase, rezecţia neoplasmelor, administrarea colchicinei în cazul amiloidozei secundare febrei familiale mediteraneene. **Dimetil-sulfoxidul** ar acţiona prin fragmentarea fibrilelor în microfibrile pe care rinichiul le poate elimina - efectul este discutabil.

XIII. DREPANOCITOZA (SICLEMIA)

Termenul este folosit pentru a indica prezenţa fie a HbSS, fie a HbS împreună cu altă Hb anormală.

A. În siclemie pot apărea următoarele **afectări renale:**

1. Funcţionale

- hiperfiltrare glomerulară (precoce);
- defecte de concentrare urinară;
- tulburări de acidifiere urinară;
- alterarea excreţiei K;
- alterarea excreţiei acidului uric;
- alte tulburări de transport tubular (fosfaţi, Mg, Zn, $\beta_2$microglobuline, Na).

2. Clinice

- uşoară scădere a TA (la bolnavii fără glomerulopatii);
- HTA ca marker al IRC la bolnavii cu glomerulopatie;
- hipostenurie;
- enurezis;
- hematurie;
- necroză papilară;
- afectare glomerulară şi sindrom nefrotic;
- insuficienţă renală (IRA, IRC).

B. PATOGENIE

HbS polimerizează în timpul deoxigenării, cu creşterea vâscozităţii interne şi formarea unui gel, fapt ce determină forma neregulată, de seceră a eritrocitelor şi pierderea flexibilităţii lor. Acest proces este amplificat în anumite condiţii: presiune scăzută de oxigen, hipertonie plasmatică, pH scăzut. Deoarece aceste condiţii sunt îndeplinite la nivelul **medularei,** siclizarea apare la acest nivel. Funcţiile renale ce depind de o medulară şi o papilă normale sunt alterate în siclemie (capacitate de concentrare, de acidifiere, transportul K). **Afectarea glomerulară** este indirect legată de eritrocitele anormale.

C. AFECTAREA RENALĂ DIN SICLEMIE

1. Hemodinamica renală

Modificările circulaţiei renale din siclemie depind de vârstă: FPR şi RFG pot fi peste normal la copii şi tineri, scad la valori normale în decada a 3-a şi sub normal ulterior. Fracţia de filtrare (FF) este scăzută deoarece creşterea RFG este mai mică decât creşterea FPR.

Distribuţia FPR şi RFG crescute este neomogenă: din fazele precoce ale bolii apare o circulaţie medulară scăzută asociată cu hiperfiltrare corticală; modificările sunt mai importante la cei cu HbSS decât la cei cu HbAS sau HbSC; această „papilectomie funcţională" sugerează că hipertonia medularei renale creşte siclizarea şi vâscozitatea sângelui şi scade fluxul sanguin medular.

Creşterea FPR şi RFG se datorează anemiei, creşterii volumului sanguin, acţiunii PG renale.

Tulburările circulatorii din siclemie (hiperfiltrare corticală glomerulară cu scăderea circulaţiei medularei) creează o situaţie ce favorizează formarea juxtamedulară de vene pelvice renale dilatate, ceea ce are ca rezultat hematuria. Hiperfiltrarea glomerulară poate duce în timp la glomeruloscleroză focală şi segmentală. Ataşarea eritrocitelor siclizate de endoteliu lezează celulele endoteliale. Prezenţa Hb libere scade eliberarea de oxid nitric (vasodilatator) care altfel ar reduce spasmul pe microvascularizaţia renală, favorizând astfel ischemia renală şi progresia către insuficienţă renală.

Toate aceste procese sunt responsabile de aşa zisa „normalizare" a valorilor iniţial crescute ale hemodinamicii renale.

2. Tulburările capacităţii de concentrare urinară sunt cele mai caracteristice modificări funcţionale din siclemie, ducând la **poliurie.** Poliuria este de maxim 3 l/zi, manifestându-se ca enurezis sau tendinţă la deshidratare. Tulburările de concentrare apar încă de la naştere şi se corectează iniţial după transfuzii de sânge; ulterior modificările sunt ireversibile. Scăderea capacităţii de concentrare urinară se datorează siclizării HbS în vasa recta, cu alterarea schimburilor în contracurent din medulara renală. Tulburarea este rezistentă la acţiunea ADH datorită scăderii tonicităţii medularei (nu datorită scăderii răspunsului tubului la ADH). Defectul de concentrare urinară este important în siclemie pentru că bolnavii pot dezvolta **crize de siclemie** după reducerea aportului lichidian; deshidratarea trebuie evitată la aceşti bolnavi.

3. Tulburările echilibrului acido bazic şi de acidifiere renală

- acidoza metabolică apare foarte rar în siclemie şi tratamentul ei nu influenţează evoluţia bolii;

- majoritatea bolnavilor sunt incapabili de a-şi reduce pH-ul urinar sub 5,3 după o încărcare acidă; deoarece aceşti bolnavi nu au acidoză, sindromul se numeşte **acidoză renală distală incompletă.** Defectul se datorează scăderii excreţiei acidităţii titrabile. Nu necesită tratament;

- un număr mic de bolnavi poate prezenta acidoză metabolică hipercloremică hiperpotasemică fie datorită stării de hipoaldosteronism hiporeninemic (ATR tip IV), fie scăderii reabsorbţiei Na în tubii colectori, ceea ce creează un gradient nefavorabil pentru secreţia hidrogenului şi a potasiului.

4. Eliminarea renală a K este scăzută la bolnavii cu HbSS datorită „papilectomiei funcţionale" (excreţia K efectuându-se la nivel distal); hiperpotasemia este rară în absenţa IRC sau hipoaldosteronismului, ceea ce sugerează existenţa unui mecanism compensator extrarenal.

5. Eliminarea fosfaţilor şi uraţilor

- la bolnavii cu siclemie şi RFG normală sau crescută poate apărea hiperfosfatemie uşoară, datorită creşterii reabsorbţiei tubulare de fosfaţi secundare contracţiei de volum;

- creşterea turnoverului eritrocitelor sporeşte producţia de acid uric; hiperuricemia apare doar la 1/3 din bolnavi: rinichiul se adaptează în sensul creşterii secreţiei tubulare de uraţi.

6. Alte tulburări tubulare

- creşterea excreţiei fracţionate de zinc;
- creşterea reabsorbţiei proximale de β_2m.

7. Tensiunea arterială

TA este mai mică la bolnavii cu siclemie; apariţia HTA este un marker de IRC.

8. Hematuria

Este manifestarea renală cea mai importantă în siclemie; tabloul tipic este de **hematurie macroscopică indoloră,** adesea cu origine din rinichiul stâng datorită dispoziţiei venoase anatomice apărută după un efort minim sau după o infecţie de căi respiratorii superioare; cheaguri de sânge pot produce obstrucţie ureterală. În producerea hematuriei sunt implicate modificările anatomice ale vaselor renomedulare cu distorsionarea progresivă a vasa recta, ducând la ischemie medulară şi angorjare sanguină corticală (hiperfiltrare), ceea ce favorizează formarea de capilare şi vene pelvice dilatate care se pot rupe.

Tratamentul hematuriei constă în repaus la pat, hidratare; episoadele recurente de hematurie pot fi prevenite prin administrarea regulată de doze mici de furosemid; se mai poate utiliza acid epsilon aminocaproic. Foarte rar este indicată nefrectomia pentru hematurie masivă, imposibil de stăpânit.

9. Necroza papilară renală (NPR)

NPR apare la 1/3 din bolnavi, în special la tineri. Evoluează ca IRA, septicemie, hematurie macroscopică sau obstrucţie de tract urinar. Poate fi complet asimptomatică sau se manifestă ca hematurie macroscopică indoloră sau colică determinată de trecerea de cheaguri sau fragmente de papilă necrozate.

Forma medulară uşoară (necroza papilară parţială) este mai frecventă şi implică doar vârful papilei, cu prezervarea restului structurii papilei.

Forma totală (necroza papilară totală) duce la pierderea întregii structuri fornix - calice.

UIV este metoda de elecţie pentru diagnostic; ecografia are valoare limitată.

NPR din siclemie are prognostic bun deoarece sunt afectate puţine papile şi afecţiunea evoluează lent; sunt afectaţi numai nefronii juxtamedulari cu prezervarea celor corticali şi menţinerea unei RFG normale; scăderea capacităţii de concentrare are tendinţa să minimalizeze extensia procesului ischemic.

10. IRA

Poate rezulta secundar:

- hipotensiunii/contracţiei de volum;
- septicemiei;
- siclizării intrarenale în timpul unei crize;
- infarctelor renale rezultate prin tromboze de artere renale;
- obstrucţiei prin cheaguri de sânge;
- mioglobinurii după efort fizic, stress, cu sau fără coagulare intravasculară diseminată.

11. Nefropatia siclemică şi IRC

Deşi termenul de nefropatie siclemică poate fi folosit pentru a desemna toate modificările rinichiului din siclemie, în practică se foloseşte pentru leziunile glomerulare.

D. ANATOMIE PATOLOGICĂ

1. Macroscopic, rinichii sunt de dimensiuni normale sau crescute, cu suprafaţă externă neregulată şi cu fine cicatrici; frecvent apar hemoragii în submucoasa pelvisului, infarcte subcapsulare şi necroză papilară.

2. MO - glomerulii sunt lărgiţi, congestionaţi, iar interstiţiul prezintă capilare destinse, uneori pline cu agregate de eritrocite siclizate. Glomeruloscleroza poate fi segmentală, focală sau difuză. Apar glomeruli coalescenţi, fibroză interstiţială, infarcte corticale, depozite proximale tubulare de fier. La unii bolnavi se descriu modificări membranoproliferative, cu îngroşarea MBG şi dedublare cu interpoziţie parţială de mezangiu, proliferare celulară, creşterea matricei mezangiale.

3. ME evidenţiază fuziunea pedicelelor, îngroşarea focală a MBG cu dedublare datorată interpoziţiei mezangiului. Matricea mezangială este lărgită şi conţine material fibrilar.

4. IF evidenţiază antigenul epiteliului tubular proximal asociat cu IgG, IgM şi C1q, aranjate sub formă granulară de-a lungul MBG.

E. FIZIOPATOLOGIE

Este necunoscută. Se discută mai multe posibilităţi:

- asociere coincidentală;

- rezultatul hiperfiltrării;
- depozite mezangiale de fier;
- depozite de complexe imune, antigenul rezultând din epiteliul tubular renal (eliberat ca rezultat al ischemiei), eritrocite (hemoliză, transfuzii), bacterii sau virusuri;
- alterarea răspunsului imun sau fagocitoza inadecvată.

Unele din aceste mecanisme ar putea coexista. Pot participa şi alţi factori: hipoxemia intermitentă ca rezultat al siclizării, ischemia medulară (rolul oxidului nitric), creşterea vâscozităţii sanguine, supraîncărcarea tisulară cu fier.

F. EVOLUŢIA este spre IRC, mai lentă la cei cu proliferare predominant mezangială, mai rapidă la cei cu glomeruloscleroză. Evoluţia este mai rapidă la cei cu HbSS decât la cei cu HbSC.

IRC asociată cu siclemie se însoţeşte de nivele inadecvat de mici de eritropoietină; administrarea de eritropoietină reduce necesarul de transfuzii şi scade riscul supraîncărcării cu fier. La bolnavii dializaţi sunt necesare doze mai mari de eritropoietină. Administrarea de IEC scade proteinuria fără modificări ale RFG, FPR.

În uremie - hemodializă: evoluţie corelată cu severitatea complicaţiilor extrarenale.

XIV. SINDROMUL DE IMUNODEFICIENŢĂ DOBÂNDITĂ (SIDA)

Manifestările renale apar în toate stadiile bolii şi pot fi grupate astfel:

- **Afecţiuni renale întâmplătoare asociate**
  - diverse tipuri de IRA potenţial reversibile;
  - infecţii renale;
  - boli infiltrative ale rinichiului;
  - dezordini hidroelectrolitice şi acidobazice.
- **Nefropatia din infecţia HIV**
  - glomeruloscleroză focală şi segmentară;
  - nefropatia cu IgA;
  - alte glomerulopatii.
- **Boli primare renale în infecţia HIV**
  - nefropatia produsă prin consum de heroină;
  - nefropatia diabetică, boala polichistică renală etc.;
  - nefropatia obstructivă;
- **Infecţia HIV care apare în stadiile finale de IRC**
  - bolnavi care fac dializă peritoneală sau hemodializă: HIV transmis prin sânge contaminat (produse de sânge), abuz de droguri i.v., contacte homo şi heterosexuale.
  - transplant renal: HIV transmis prin rinichiul transplantat infectat, transfuzii cu sânge infectat, folosire de droguri i.v. sau contacte sexuale.

A. BOLI RENALE ASOCIATE ÎNTÂMPLĂTOR CU HIV

De obicei, acestea nu apar la pacienţii asimptomatici, dar pot fi întâlnite des la bolnavii cu SIDA care sunt supuşi multiplelor manevre terapeutice care pot produce sechele renale.

Aceste afecţiuni pot fi grupate astfel:

1. Insuficienţa renală acută este cea mai frecventă afecţiune care apare în SIDA.

Poate avea diverse **cauze:**

- necroză tubulară acută prin agenţi nefrotoxici, hipovolemici şi hipoxici;
- nefrită interstiţială prin hipersensibilizare produsă de medicamente: Rifampicină, Fenitoin, Biseptol etc.;
- azotemie acută produsă de antiinflamatoare nesteroidiene;
- edemul renal din proteinuria masivă şi hipoalbuminemia secundară severă;

- glomerulonefrite postinfecţioase produse prin depunere de complexe imune;
- insuficienţa renală produsă prin cristalurie (postadministrare de sulfatiazidă şi Aciclovir);
- insuficienţă renală produsă prin depozite de uraţi;
- nefropatie obstructivă (litiază, adenopatii);
- nefrită interstiţială cu plasmocite;
- IRA din sindromul hemolitic uremic;
- IRA din purpura trombotică trombocitopenică.

2. Infecţii ale rinichiului

- microabcese renale produse prin infecţii bacteriene;
- TBC renală (produsă de micobacterii tipice sau atipice);
- leziuni produse de citomegalovirus;
- infecţii produse de fungi (criptococul, aspergilus etc.).

3. Boli infiltrative ale rinichiului

- limfom;
- sarcom Kaposi;
- amiloidoză renală;
- calcificări renale;
- hipernefrom.

4. Dezechilibre hidroelectrolitice şi acidobazice

- hiponatremii;
- secreţie inadecvată de ADH:
- hipopotasemie;
- hiperpotasemie;
- tipul IV de acidoză tubulară renală (hipoaldosteronism cu hiporeninemie);
- alcaloză metabolică;
- hipomagneziemie;
- hipouricemie;
- acidoză lactică.

● Afecţiunea cea mai importantă pentru clinician este **IRA,** care este similară cu cea întâlnită în alte situaţii critice (infecţii multiple, insuficienţă respiratorie, acidoză, depleţie hidrică, hemodinamică compromisă la bolnavi care primesc antibiotice nefrotoxice sau substanţe de contrast). IRA reprezintă un stadiu final în SIDA şi mulţi pacienţi mor în pofida tratamentului aplicat; numai o parte din bolnavii care beneficiază de hemodializă îşi recapătă funcţia renală (şi li se prelungeşte durata de supravieţuire). IRA este o complicaţie ce poatet fi prevenită prin corectarea tulburărilor hidroelectrolitice, acidobazice. **Profilaxia:** hidratare corectă când se folosesc substanţe de contrast, prudenţă la folosirea medicamentelor nefrotoxice.

Prognosticul este bun doar în următoarele situaţii:

- insuficienţă renală produsă prin hipersensibilizarea la diverse droguri (în special la Biseptol);
- edem interstiţial renal prin proteinurie masivă;
- tulburări hemodinamice produse de AINS.

● **Nefrita interstiţială cu plasmocite** este o complicaţie rară caracterizată prin proteinurie nonnefrotică, azotemie, limfadenopatie generalizată, infiltrarea interstiţiului renal cu plasmocite şi limfocite. Această boală răspunde bine la terapie de scurtă durată cu corticoizi.

● Se consideră că există o relaţie cauzală între infecţia HIV, trombocitopenie şi insuficienţa renală. PTT şi SHU au un prognostic infaust pentru bolnavul cu SIDA.

B. NEFROPATIA ASOCIATĂ HIV

1. Generalităţi

Nefropatia asociată infecţiei HIV include proteinurie masivă, hematurie, azotemie; nefropatia poate fi prima manifestare a bolii.

De obicei bolnavii au sindrom nefrotic cu proteinurie peste 3,5 g/zi, hipoalbuminemie şi edeme generalizate. Cele mai multe cazuri (peste 95%) au fost descoperite la pacienţii de culoare.

2. Investigaţiile de laborator: complement seric în limite normale şi valori crescute de Ig circulante (IgA, IgG şi IgM). Numărul limfocitelor CD4 este scăzut. cu schimbarea raportului seric CD4/CD8. Rinichii sunt măriţi şi cu ecogenitate crescută; nefromegalia persistă în ciuda progresiei spre uremie ireversibilă.

3. Anatomopatologic imaginea este de glomeruloscleroză focală şi segmentală.

La bolnavii albi predomină nefropatia cu IgA şi infecţiile. Au mai fost descrise: GN cu leziuni minime, GN membranoasă şi GN membranoproliferativă.

a. La **MO** leziunile variază de la tumefierea podocitelor cu vacuole intracitoplasmatice şi îngustarea capilarelor în stadiile iniţiale, până la obliterarea lumenului capilar şi scleroză avansată în stadiile tardive. Tubii renali prezintă dilataţii microchistice.

b. Imunofluorescenţa evidenţiază depozite intraglomerulare de IgM şi C3 în mezangiu şi în ariile de scleroză. S-a evidenţiat replicarea virusului HIV în celulele glomerulare şi tubulare renale.

4. Evoluţie

Glomerulopatia care se asociază infecţiei cu HIV este rapid progresivă, în 3-4 luni ajungând la insuficienţă renală în stadiu final. Caracteristic: absenţa HTA.

5. Tratament: se administrează tratament simptomatic cu restricţie de sare, diuretice, supliment de proteine. Administrarea de glucocorticoizi sau imunosupresoare nu a fost testată, deoarece acestea pot favoriza infecţiile în organismele gazdă. Tratamentul îndelungat cu **AZT (Zidovudine),** început precoce, a dovedit oarecare eficienţă.

C. DIALIZA ŞI HIV

Bolnavii seropozitivi asimptomatici evoluează bine în timpul tratamentului prin HD, dar limita de supravieţuire este net inferioară bolnavilor fără infecţie HIV. Un factor major care contribuie la mortalitatea ridicată a acestor bolnavi este o malnutriţie inexplicabilă.

Folosirea medicaţiei imunosupresive la transplantaţi creşte riscul complicaţiilor infecţioase, deci mortalitatea.

XV. FUNCŢIA RENALĂ ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ (IC)

Afectarea renală din IC are ca mecanism esenţial alterarea excreţiei sodiului şi a apei.

A. MECANISMELE RETENŢIEI DE APĂ ŞI SODIU ÎN IC

La normali, creşterea aportului de apă şi sodiu cu expansiunea volumului extracelular este urmată de creşterea excreţiei renale de Na şi H_2O, cu restabilirea volumului extracelular.

În stările edematoase, inclusiv IC, ciroza şi sarcina, retenţia de apă şi sodiu persistă în pofida expansiunii volumului extracelular. În aceste condiţii, rinichiul, ultimul organ care reglează balanţa fluidelor, este intact.

1. Reglarea balanţei hidrice are ca prim stimul aferent spre rinichi **gradul de umplere al arborelui arterial,** determinând creşterea sau reducerea natriurezei. Creşterea volumului sanguin în circulaţia venoasă determină o creştere a volumului sanguin total; reducerea volumului relativ de sânge din circulaţia arterială determină retenţie de apă şi sodiu. Faptul că debitul cardiac este crescut în multe stări edematoase sugerează că acesta nu este singurul mecanism.

2. Rezistenţa arterială periferică şi complianţa vascularizaţiei arteriale reprezintă un al doilea determinant al gradului de umplere vasculară. Vasodilataţia arterială periferică generează stimulul pentru umplerea arterială insuficientă, cu retenţie de apă şi Na. Debitul cardiac redus iniţiază retenţia de apă şi sodiu în IC cu debit cardiac scăzut, iar vasodilataţia arterială este mecanismul implicat în IC cu debit cardiac crescut şi în stările edematoase.

TA nu este un indicator sensibil al umplerii arteriale insuficiente în IC sau în stările edematoase din cauza mecanismelor compensatorii rapid instalate. În stadiile avansate aceste mecanisme devin insuficiente, astfel încât efectul lor devine neglijabil.

3. Receptorii aferenţi sunt situaţi în teritoriile arteriale. Stimularea receptorilor de joasă presiune din atrii, ventriculul drept şi vasele pulmonare determină eliberare crescută de FNA cu supresia argininvasopresinei (AVP). IC avansată evoluează cu retenţie hidrosalină deşi presiunile atriale şi nivelele circulante de PNA sunt mult crescute.

Receptorii de înaltă presiune din VS, sinusul carotidian, arcul aortic şi aparatul juxtaglomerular sunt implicaţi în calea aferentă a acestui sistem volum- reglator. Stimularea insuficientă a acestor receptori atriali şi ventriculari determină reducerea efectului tonic inhibitor al impulsului aferent vagal şi glosofaringian spre SNC şi iniţiază eliberarea neosmotică a AVP, activarea SRAA şi stimularea sistemului nervos simpatic.

Activarea acestor sisteme vasoconstrictoare neuroumorale, prin alterarea hemodinamicii renale şi a funcţiei tubulare, mediază retenţia hidrosalină din IC avansată.

Rol contrareglator pentru sistemele susmenţionate au FNA şi PG renale.

B. MODIFICĂRILE HEMODINAMICII RENALE ÎN IC

RFG este frecvent normală în formele uşoare de boală şi scade paralel cu reducerea performanţei cardiace.

- **Rezistenţa vasculară renală** este crescută paralel cu reducerea FSR.
- **Fracţia de filtrare** (RFG/FSR) este crescută la pacienţii cu IC - consecinţă a constricţiei predominante pe arteriola eferentă. Constricţia arteriolei aferente este mediată de activitatea simpatică crescută şi de AGT II. Modificările hemodinamice determină alterarea forţelor oncotice şi hidrostatice din capilarele peritubulare, cu creşterea consecutivă a reabsorbţiei tubulare proximale tubulare de apă şi sodiu.

C. EFECTELE RENALE ALE ACTIVĂRII VASOCONSTRICTORILOR NEUROHORMONALI ÎN IC

1. Inervaţia renală

- realizează vasoconstricţie predominant pe artera eferentă comparativ cu aferenta;
- creşte reabsorbţia Na în tubul proximal;
- stimulează eliberarea renală de renină.

2. AGT II

- constricţie predominant pe eferentă;
- creşte reabsorbţia Na în tubul proximal;
- stimulează sinteza şi eliberarea de aldosteron.

3. Aldosteron

- creşte reabsorbţia de Na şi secreţia de K în tubul colector.

4. ADH

- creşte reabsorbţia apei în ductul colector medular şi cortical;
- creşte reabsorbţia de NaCl în ramul ascendent medular al AH.

În plus faţă de efectele indirecte sus menţionate, inervaţia simpatică renală şi AGT II exercită efecte directe pe tubul proximal, producând creşterea reabsorbţiei de apă şi sodiu.

- **Stimularea nervilor simpatici** determină creşterea eliberării de renină, contribuind la creşterea AGT II circulante din IC. Faptul că activitatea simpatică crescută contribuie la creşterea retenţiei hidrosaline la nivel tubular este susţinut de observaţia că blocada adrenergică intrarenală stimulează natriureza. Clonidina administrată i.v. determină reducerea activităţii simpatice şi creşterea volumului urinar.
- **Excreţia urinară de sodiu** se corelează invers cu activitatea reninică plasmatică şi cu excreţia urinară de aldosteron la pacienţii cu IC, marker al rolului SRAA în retenţia de apă şi Na. Administrarea IEC nu determină creşterea excreţiei urinare de Na, deşi scade semnificativ concentraţia plasmatică de aldosteron. Reducerea simultană a TA (datorită scăderii nivelului AGT II plasmatice) maschează efectul natriuretic al scăderii AGT II şi aldosteronului. Natriureza indusă de furosemid este accentuată de doze mici de IEC.

D. EFECTELE RENALE ALE HORMONILOR VASODILATATORI ÎN IC

1. FNA

- creşte RFG;
- reduce reabsorbţia NaCl în ductul colector;

- suprimă activitatea reninei;
- inhibă sinteza şi eliberarea de aldosteron;
- inhibă eliberarea ADH.

2. PG renale

- determină vasodilataţie renală;
- scad reabsorbţia tubulară a Na în ramul ascendent al AH;
- inhibă acţiunea hidroosmotică a ADH în ductul colector.

● **Nivelele circulante de FNA** sunt crescute în IC, dar efectul este frecvent abolit, atât pentru FNA endogen, cât şi pentru cel exogen. Corelaţia dintre nivelul FNA, GMPc urinar (mesager secund al efectului natriuretic al FNA) şi presiunile de umplere în IC sugerează că rezistenţa la efectele FNA se datorează livrării reduse de Na la situsul tubular distal de acţiune al FNA. Alte cauze: secreţia de FNA inactiv, endopeptidaza crescută (catabolism crescut al hormonului). Constant, în toate aceste situaţii, GMPc urinar este scăzut.

● **Administrarea de acid acetilsalicilic** (în doze care reduc sinteza PGE_2) la pacienţi cu IC moderată şi dietă normosodată determină o reducere semnificativă a excreţiei urinare de Na (rol contrareglator al PG vasodilatatoare în IC).

● **Administrarea de inhibitori de ciclooxigenază** la pacienţii cu IC poate induce IRA reversibilă (prin inhibiţia PG).

E. EFECTELE MEDICAMENTELOR PE ACTIVITATEA NEUROHORMONALĂ ŞI FUNCŢIA RENALĂ ÎN IC

● **Terapia cu diuretice şi vasodilatatoare directe** în IC poate să activeze sistemele vasoconstrictoare neurohormonale şi să reducă nivelele circulante de FNA. Astfel se explică rezistenţa la diuretice şi toleranţa la vasodilatatoare.

● Administrarea unui **diuretic de ansă** (furosemid) în IC creşte norepinefrina plasmatică, activitatea reninei, aldosteronul şi reduce FNA plasmatic. Rezistenţa la diuretice se instalează deoarece creşterea activităţii nervilor simpatici şi a AGT II stimulează reabsorbţia Na în tubul proximal şi maschează efectul benefic al diureticului care acţionează pe AH.

● **Terapia continuă cu nitroglicerină** determină toleranţă rapidă la drog şi retenţie de fluide **prin activarea SRAA**. Instalarea toleranţei la nitraţi este prevenită de administrarea concomitentă a IEC, dovedind implicarea mecanismelor vasoconstrictoare în retenţia lichidiană determinată de aceste droguri.

Activarea vasoconstrictorilor neurohormonali ca răspuns la administrarea de diuretice sau nitraţi susţine ipoteza umplerii arteriale insuficiente. Efectul diureticelor şi nitraţilor asupra presarcinii, deşi reduce intensitatea manifestărilor subiective, modifică relaţia lungime - tensiune la nivelul miocardului, cu reducerea performanţei ventriculare.

● **Administrarea de inotropi pozitivi** determină deplasarea spre stânga a curbei Starling, cu creşterea performanţei ventriculare, care poate restabili circulaţia arterială.

● **Antagoniştii neurohormonali şi agenţii inotrop pozitivi** sunt mai utili decât administrarea de vasodilatatoare şi diuretice. Efectele cele mai spectaculoase au fost demonstrate pentru IEC, deşi excreţia urinară a Na nu este crescută. Sunt în evaluare agenţii blocanţi adrenergici, antagoniştii de renină, antagonişii AGT II, antagoniştii de ADH, FNA, PNB, PG vasodilatatoare şi inotropele pozitive noi.

XVI. NEFROPATIA DIABETICĂ (ND)

A. GENERALITĂŢI

Nefropatia diabetică este una din complicaţiile cele mai importante, pe termen lung, ale DZ. La câteva luni de la debutul DZ încep să apară modificări structurale tubulare şi glomerulare; în 2-3 ani de evoluţie a DZ apar îngroşări ale MBT şi MBG; în 3-5 ani de la debut, se remarcă expansiune mezangială progresivă şi fibroză tubulo-interstiţială corelabile cu scăderea progresivă a funcţiei renale.

ND apare după minimum 5 ani de la diagnosticul DZ, mai frecvent după 10-20 ani de evoluţie. La debutul DZ tip I, 20-50% dintre pacienţi prezintă RFG crescută şi glicozurie, poliurie, nefromegalie. Probabil că RFG creşte cu mult timp înainte de diagnosticarea ND.

Microalbuminuria reprezintă pattern-ul iniţierii leziunilor glomerulare în DZ:

- dispare sub tratament insulinic;
- pacienţii cu valori > 30 mg/24 ore sau > 20 mg/min (determinare prin RIA) vor dezvolta ND în maximum 5 ani (leziunile glomerulare sunt mult mai accentuate la aceşti pacienţi, ceea ce demonstrează că microalbuminuria este mai degrabă un indicator al ND decât un predictor al evoluţiei).

B. ELEMENTELE DE DIAGNOSTIC ale ND sunt:

- proteinuria;
- RFG crescută;
- +/- HTA;

• După apariţia proteinuriei **scade progresiv RFG**, cu evoluţie relativ rapidă spre IRC (80% dintre pacienţi mor în mai puţin de 10 ani). RFG scade, în medie, cu 1 ml/min/lună (10-15 ml/min/an).

• **HTA** este prezentă la 1/3-1/4 dintre pacienţii cu ND în stadii incipiente şi la toţi pacienţii cu IRC.

• Toţi pacienţii cu DZ insulino-dependent care au ND au şi **retinopatie** (de la microanevrisme la retinopatie proliferativă difuză cu hemoragii şi exsudate); numai 50-60% dintre pacienţii cu DZ tip II au ND şi retinopatie concomitente; numai 30% dintre pacienţii cu retinopatie au ND.

• În formele glomerulonefritice, **microhematuria** este regulă.

• **Puncţia biopsie renală** nu se practică de rutină pentru diagnosticarea ND; este indicată în 2 situaţii: alterarea rapidă a funcţiei renale sau SN la pacientul diabetic fără retinopatie.

• **Neuropatia diabetică** este asociată cu cea uremică; patologia digestivă a uremiei este accentuată de neuropatia gastro-intestinală autonomă a DZ.

• Pacienţii cu DZ suportă mai greu uremia decât ceilalţi pacienţi. Tabloul uremiei este sever, iar RFG nu este concordantă cu severitatea intoxicaţiei uremice.

• În ND există o predispoziţie la **hiperkalemie** şi **acidoză metabolică,** neconcordante cu gradul IR. Majoritatea acestor pacienţi au nivele serice scăzute de renină şi aldosteron (ATR tip IV este răspunzătoare de acest fenomen).

C. ANATOMIE PATOLOGICĂ

1. Macroscopic - creştere în volum a rinichilor cu 20-40%, prin hipertrofie şi hiperplazie precoce care persistă şi după instalarea clinică a ND.

2. Microscopie optică

a. dilatare glomerulară precoce;

b. leziuni TCP tip Armani-Ebstein - glicogen foarte crescut care dispare în ND severă, unde sunt descrise patru tipuri de leziuni:

- **scleroză nodulară intercapilară** - Kimmelstiel-Wilson. Este patognomică, dar rar întâlnită; noduli de dimensiuni diferite, dilatare glomerulară până la aspect anevrismal. Glomerulii, iniţial omogeni, devin neomogeni o dată cu creşterea în volum şi cu evoluţia ND. Apare şi în alte glomerulopatii (GNMP tip II, amiloidoză, boala lanţurilor uşoare).
- **scleroză difuză intercapilară** - singură sau, de regulă, însoţind leziunile nodulare, cu expansiuni mezangiale care obstruează lumenul capilar. Este mai nespecifică, dar mai frecvent întâlnită. Se mai găseşte în nefroangioscleroză benignă, HTA, amiloidoză.
- **leziuni fibrinoase** - pe faţa parietală a capsulei Bowman, între MB şi celulele epiteliale.
- **leziuni capsulare** - însoţesc leziunile fibrinoase.

c. leziuni tubulo-interstiţiale cu tubi atrofici, MB îngroşată, infiltrat inflamator, fibroză progresivă.

3. Imunofluorescenţă

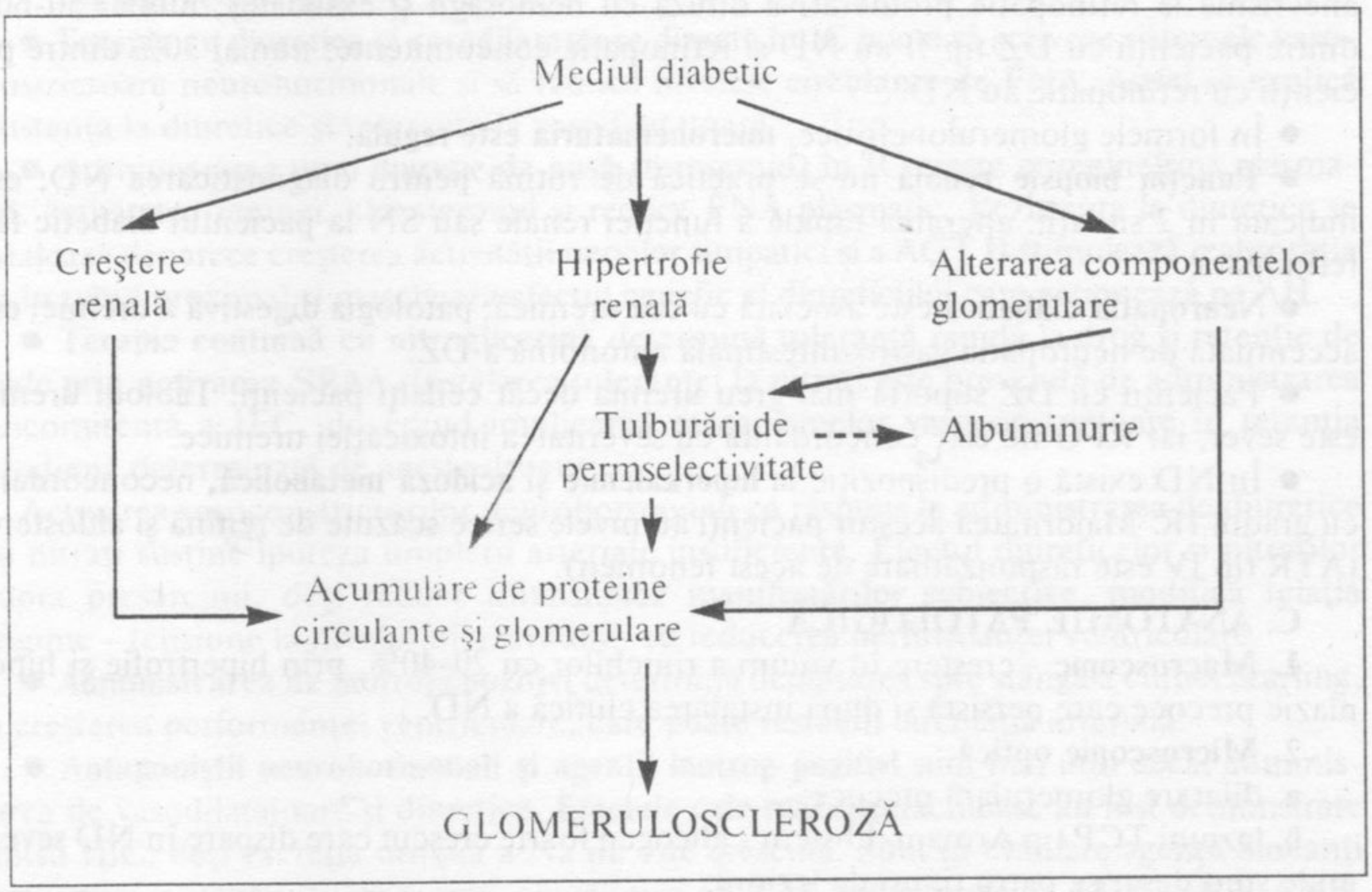
ND nu are modificări evidenţiabile prin microscopia prin IF; aparatul imun nu este implicat. În stadiul de IRC, 50% din cazuri au depuneri lineare de IgG şi IgM, probabil ca urmare a leziunilor iniţiale de „descoperire" a self-ului prin leziuni „mecanice" ale glicozuriei.

4. Microscopie electronică

- îngroşarea MB este nespecifică, dar regula este reprezentată de accentuarea ei de către scleroza intercapilară difuză sau nodulară;
- proliferarea matricei mezangiale;
- aglutinarea podocitelor ca în proteinurii;
- degenerarea celulelor epiteliale.

D. HIPERTROFIA RENALĂ

- rezultat al modificărilor hemodinamice;
- este demonstrată producerea locală a factorului de creştere a somatomedinei C;
- diminuă sub tratament insulinic;
- apariţie preoce, la 4 zile după instalarea DZ experimental produs prin:
  - streptozocină;
  - aloxan;
  - pancreatectomie.
- ARN creşte la 30-45 zile.



E. FIZIOPATOLOGIE

RFG, iniţial crescută, scade sub controlul metabolic al DZ. **Cauza** pare a fi doar hiperglicemia. Hiperfiltrarea este dată de creşterea fluxului plasmatic renal cu creşterea presiunii hidrostatice în capilarele glomerulare. Alţi factori care ar media creşterea RFG:

- corpii cetonici;
- insulina;
- STH;
- glucagonul;
- dieta bogată în proteine;
- PG;
- factorul natriuretic atrial;

- oxidul nitric;
- glomerulopresina;
- hipertrofia glomerulară şi renală (şi prin IGF-1 = factorul de creştere insulin-like).

RFG scade în IRC, fără particularităţi faţă de alte nefropatii.

● Hiperglicemia per se produce alterări ale celulelor endoteliale (îngroşarea MB, vasoconstricţie, scăderea duratei lor de viaţă) şi mezangiale (devin rezistente la stimuli vasoconstrictori, ca AGT II).

Glucoza reacţionează cu proteinele circulante sau structurale proporţional cu nivelul ei seric. Cea mai studiată reacţie este cea cu o grupare aminoterminală a lanţului b al Hb, ceea ce creşte Hb glicozilată HbA1C (componentă minoră a tipurilor de Hb) paralel cu nivelul glicemiei. Nivelul seric al acesteia este un indicator al glicozilării neenzimatice.

● **Glicozilarea neenzimatică**

- duce la formarea ireversibilă de compuşi glicoproteici care se acumulează, cu formarea de punţi între ţesuturile proteice. Compuşii glicoproteici circulanţi ajung la glomeruli, pe care îi lezează. Acumularea acestor compuşi este paralelă cu severitatea leziunilor glomerulare;
- creşte producţia şi scade degradarea matricei extracelulare;
- favorizează creşterea oxidării grupărilor sulfhidril, cu apariţia unor punţi disulfidice între componentele colagenului, reducându-i solubilitatea şi capacitatea de degradare;
- reduce catabolismul proteinelor devenite glicoproteine, ducând la acumularea lor;
- glicozilarea proteinelor serice şi glomerulare duce la creşterea încărcăturii lor anionice, deoarece glomerulul a reacţionat cu o grupare amino; se perturbă selectivitatea glomerulară pentru proteinele care au filtrare modificată. Albumina glicozilată traversează cu mai mare uşurinţă MBG.

MBG este compusă din:

- o glicoproteină colagen-like care are aceiaşi aminoacizi ca şi C1q;
- două tipuri de carbohidraţi:
  - dizaharid (glucoză + galactoză) ataşat hidroxiprolizinei de-a lungul proteinelor;
  - complex heteropolizaharidic care include acidul sialic.

● **Evoluţia ND** este paralelă cu acumularea dizaharidului, hidroxiprolizinei, reducerea acidului sialic (scăzut şi în membrana eritrocitară şi hepatocitară), cu creşterea permeabilităţii glomerulare la proteinele anionice circulante (albumina).

● Glicozaminoglicanii - polimeri heteropolizaharidici extracelulari (numiţi şi polizaharide) au diverse funcţii:

- adeziunea;
- integritatea tisulară;
- fiind încărcaţi anionic printr-o grupare sulfhidril, asigură selectivitatea capilarului glomerular.

● În ND scade încorporarea sulfatului în componentele glicozaminoglicanilor din MBG.

● Excesul de glucoză este convertit în rinichi în sorbitol pe calea poliolilor de către aldolaz-reductază; excesul de sorbitol intracelular scade mioinozitolul intracelular cu declanşarea unei cascade de reacţii ce duc la pierderea integrităţii funcţionale celulare.

F. DZ ŞI UREMIA

- uremia perturbă reglarea glicemiei;
- la o doză terapeutică stabilă de insulină, după instalarea IRC apare hipoglicemia;
- în mod normal, insulina este degradată proteolitic prin captare peritubulară, dar scăderea RFG conduce la un răspuns crescut la insulina exogenă a organismului uremic;
- T 1/2 al insulinei se dublează. **Nu există rezistenţă periferică la insulină, ci tendinţa la hipoglicemie prin insulinemie crescută;**
- prin scăderea RFG apar hiperpotasemie şi hipercloremie.

G. DZ ŞI ITU

- în 10-40% din cazuri se observă necroptic leziuni pielonefritice;

- glicozuria şi neuropatia autonomă a DZ favorizează apariţia ITU;
- PNA sau acutizarea PNC dezechilibrează DZ.

● **Necroza papilară**
- complicaţie tardivă a DZ; apare în > 50% din cazuri;
- **patogenie** - ocluzie microvasculară cu infarctizarea papilei;
- **clinic** - de la asimptomatică la durere vie, hematurie, sepsis, IRA;
- **paraclinic** - urografic „semnul inelului".

H. DISFUNCŢIA VEZICALĂ
- este secundară neuropatiei;
- se asociază cu alte complicaţii ale neuropatiei periferice:
  - hipotensiune ortostatică;
  - disfuncţie gastro-intestinală.
- are rol important în apariţia şi persistenţa ITU.

I. IRA
- apare după utilizarea substanţelor de contrast în ND, mai ales la pacienţii nehidrataţi sau cu IRC, prin:
  - acţiune toxică directă;
  - obstrucţie tubulară;
  - efect uricozuric;
  - efect vasoactiv indirect.

NB - la un pacient cu ND şi IRC compensată se practică UIV numai dacă există posibilitatea terapiei de epurare extrarenală prin HD sau CAPD.

J. TRATAMENTUL ND

În DZ insulino-dependent nu există certitudinea că normalizarea glicemiei previne microangiopatia diabetică. În DZ tip II, după 20 ani de tratament, proteinuria persistă la 25% din pacienţi.

Corelaţia posibilă dintre controlul glicemiei şi absenţa ND este foarte discutabilă. Rămâne de evaluat eficienţa noilor tehnici de administrare a insulinei. **Controlul glicemiei** (apreciat prin nivelul HbA1C) nu duce la oprirea declinului RFG la pacienţii cu ND manifestă. Profilactic, însă, controlul glicemiei prin insulină sau transplant de pancreas normalizează hiperperfuzia, hiperfiltrarea, hipertensiunea capilară glomerulară, scade excreţia albuminei, reduce hipertrofia renală.

Determinarea HbA1C la pacienţii uremici este dificilă, deoarece hidroliza spontană a ureei în cianat duce la formarea de carbaminHb, care dă rezultate fals pozitive pentru HbA1C. Chiar în prezenţa microalbuminuriei, dar înainte de apariţia HTA şi a IRC, controlul strict al glicemiei pare a fi benefic.

La pacienţii cu DZ tip I, **controlul HTA întârzie progresia ND şi a retinopatiei:**

● **IEC** - scad hiperfiltrarea;
- scad microalbuminuria;
- scad presiunea intraglomerulară.

● **Blocantele canalelor de calciu** sunt mai puţin eficiente ca IEC asupra scăderii excreţiei urinare de proteine.

Opţiuni terapeutice pentru IRC:
- HD;
- CAPD;
- TR;
- TR + TP (transplant pancreas).

● **Hemodializa**
- rezultate slabe;
- mortalitate de 2-3 ori mai mare decât la pacienţii nediabetici (prin complicaţii cardiovasculare şi infecţii);
- probleme dificile ale abordului vascular (prin afectare vasculară periferică secundară DZ);

- la pacienţii cu neuropatie autonomă apare hipotensiune arterială intradialitic.

În trecut, 80% din pacienţii cu IRC în stadiul uremic mureau în primul an. În prezent:
- 80% supravieţuiesc la 5 ani, dar după 5 ani rata deceselor creşte exploziv;
- se folosesc soluţii de dializă cu Na^+ crescut:
  - mai bună toleranţă la ultrafiltrare;
  - control mai bun al HTA;
- dializoare mai performante permit scurtarea timpului de dializă.

● **Dializa peritoneală continuă ambulatorie (CAPD)**
- la 1 an supravieţuiesc 80%, iar după 5 ani 50%;
- nu necesită abord vascular;
- efect mai bun asupra retinopatiei (se pare că heparinarea din HD agravează retinopatia);
- control mai bun al hematocritului;
- control hemodinamic mai bun;
- control mai bun al glicemiei (administrarea intraperitoneală de insulină în doze de 3-4 ori mai mari datorită glucozei hipertone din soluţia de dializă);
- independenţă personală.

● **Transplantul renal**
- este terapia de elecţie;
- după 1-2 ani supravieţuirea este identică cu cea a pacienţilor diabetici dializaţi, dar după 5 ani este mult mai bună;
- corticoterapia posttransplant este dificilă;
- mulţi autori propun TR înainte de apariţia complicaţiilor extrarenale (la circa 4 mg/dl creatininemie).

● **Transplantul de pancreas** - ar preveni apariţia complicaţiilor DZ, inclusiv apariţia ND.

XVII. FUNCŢIA RENALĂ ÎN HEPATOPATII

A. ALTERAREA MECANISMELOR DE REABSORBŢIE A Na ŞI A APEI

În ciroza hepatică intervine creşterea retenţiei de NaCl; urina excretată este săracă în Na. Clinic, se instalează ascita şi edemul. Retenţia hidrosalină, odată iniţiată, continuă şi se accentuează atâta timp cât aportul alimentar de sodiu depăşeşte capacitatea de excreţie urinară. Limitarea aportului de sodiu diminuă retenţia acestuia.

Anomalia primară este reprezentată de alterarea excreţiei Na, cu efect predominant asupra excreţiei apei. Acest lucru este demonstrat de observaţia că, în condiţiile unui aport alimentar desodat, după ingestia de cantităţi mari de lichide, ciroticul este capabil să elimine cantităţi mari de urină diluată.

B. PATOGENIE

Pentru a explica alterarea homeostaziei Na din ciroza hepatică au fost propuse mai multe ipoteze.

1. Iniţial, s-a considerat că momentul instalării ascitei la cirotici apare atunci când se produce o **alterare a balanţei forţelor Starling în sinusoidele hepatice şi capilarele splahnice**, cu formare de limfă în exces, care depăşeşte capacitatea de drenaj a ductului toracic. În consecinţă, limfa se acumulează în cavitatea peritoneală ca ascită. Concomitent, vasodilataţia şi deschiderea shunt-urilor arteriovenoase măreşte spaţiul în care se distribuie volumul plasmatic. Este activată retenţia renală de Na, care tinde să restabilească disproporţia relativă dintre volumul plasmatic şi spaţiul circulator (contracţia volumului plasmatic „efectiv"). Retenţia renală de sodiu poate restabili volumul plasmatic total la valori normale sau supranormale: datorită expansiunii spaţiului circulator în care acest volum este conţinut, persistă contracţia volumului plasmatic efectiv. Acest lucru poate explica paradoxul aparent al persistenţei retenţiei renale de Na chiar în prezenţa unui volum plasmatic absolut aparent crescut.

Termenul de volum plasmatic efectiv defineşte fracţia din volumul circulant total care stimulează receptorii de volum.Volumul efectiv diminuat ar constitui un semnal aferent care iniţiază creşterea reabsorbţiei renale de apă şi Na.

2. A doua ipoteză, a **suprafluxului,** propune ca eveniment iniţial în amorsarea ascitei retenţia inadecvată a surplusului de Na de către un rinichi care răspunde la stimuli neurologici trimişi de la nivelul sinusoidelor hepatice şi al altor baroreceptori, cu expansiunea secundară a volumului plasmatic. Alterarea forţelor Starling (hipertensiune venoasă portală şi reducerea presiunii coloidosmotice plasmatice) în patul venos portal şi sinusoidele hepatice face ca volumul plasmatic crescut să fie sechestrat preferenţial în spaţiul peritoneal, cu formarea ascitei.

3. A treia ipoteză - a **vasodilataţiei arteriale periferice** - postulează că vasodilataţia periferică este determinantul iniţial al umplerii vasculare insuficiente, iar diferenţa dintre capacitanţa crescută şi volumul disponibil determină un volum efectiv diminuat.

C. FACTORII EFECTORI

Reducerea RFG, observată în hepatopatiile avansate, nu poate constitui determinantul major al alterării excreţiei de Na, atâta timp cât retenţia de Na se produce şi la valori normale sau supranormale ale RFG. Astfel, retenţia de Na din ciroză se datorează mai degrabă unui defect tubular, decât modificărilor încărcăturii filtrate de Na.

Mecanismele pentru creşterea reabsorbţiei de Na din ciroză sunt reprezentate, în proporţii variabile, de:

- hiperaldosteronism;
- alterarea distribuţiei fluxului sanguin intrarenal;
- creşterea activităţii sistemului nervos simpatic;
- modificări ale sistemului eicosanoizilor, inclusiv o reducere relativă a PG vasodilatatoare;
- alterarea posibilă a generării renale de kalicreină;
- alterarea FNA;
- modularea unui posibil factor natriuretic umoral.

D. ATITUDINEA TERAPEUTICĂ FAŢĂ DE ASCITĂ ŞI EDEME

Ascita nu necesită tratament per se. Indicaţiile de tratament se restrâng la apariţia disconfortului respirator în ascitele voluminoase şi herniile ombilicale cu iminenţă de rupere.

● Faza iniţială obligatorie a tratamentului este **dieta strictă,** cu reducere strictă a aportului de Na (10 mmoli/zi). În cazul unei complianţe reduse la dieta desodată sau insuficienţei acesteia, se pot administra **diuretice.** Se începe cu **spironolactonă** 100 mg de 2 ori/zi. Dacă natriureza indusă este insuficientă, se creşte treptat până la 400 mg/zi. Acţiunea maximă a spironolactonei se instalează după 3-5 zile de tratament. Eşecul terapiei cu diuretic economisitor de K permite adăugarea **diureticelor de ansă**.

● **Paracentezele** de volum mare determină hipovolemie, hiponatremie, insuficienţă renală şi encefalopatie. Sunt demonstrate efectele nocive ale ascitei per se asupra funcţiei cardiace. Reevaluarea efectelor paracentezei de volum mare a arătat că se poate extrage tot lichidul de ascită în condiţii de siguranţă, cu condiţia administrării simultane de albumină 25% (cazul ascitelor refractare).

E. TRANSPORTUL RENAL AL APEI ÎN CIROZĂ

1. Clinic - hiponatremia este rezultatul alterării capacităţii de concentrare, frecventă în CH. Retenţia salină reflectă severitatea hepatopatiei! Boala hepatică permite, în stadiile compensate, eliminarea corectă a apei, iar în stadiile decompensate se instalează un răspuns diminuat la încărcarea orală cu lichide.

2. Patogenie - factorii de alterare a diurezei apoase în CH sunt:

- creşterea activităţii ADH;
- reducerea cantităţii de filtrat furnizate segmentelor distale ale nefronului, datorită reabsorbţiei crescute de apă şi Na;
- scăderea eliberării de PG;
- creşterea activităţii sistemului nervos simpatic;

Tratamentul hiponatremiei - principala măsură este restricţia de fluide.

3. Insuficienţa renală acută - IRA are frecvenţă crescută în hepatopatiile cronice.

a. Afecţiuni concomitente (condiţii asociate cu apariţia simultană a IH şi IRA)

- intoxicaţii: tetraclorura de carbon, etilenglicol, esteri fosforici, Amanita Phalloides, rifampicină, acetaminofen, tetracicline, sulfonamide, fenindionă, allopurinol, fenitoin, fosfor elemental, cupru, arsen, crom, bariu;
- infecţii: leptospiroza, malaria, febra galbenă, septicemii;
- şoc de diferite etiologii;
- boala polichistică;
- boala Wilson;
- amiloidoza;
- boli sistemice - LES, PAN, sarcoidoza, crioglobulinemii.

b. Boli hepatobiliare cu suferinţă renală secundară

● **Boli hepatocelulare**

- ciroza hepatică → modificări hemodinamice, tulburări în excreţia Na şi H_2O, sindromul hepato-renal (SHR). NTI acută, acidoză tubulară, necroza papilară, glomeruloscleroza cirotică (aceasta apare prin mecanisme autoimune, fiind produsă de CI apărute prin epurare hepatică insuficientă a Ag din intestin; există anomalii de structură ale IgA serice). Leziunile glomerulare sunt reprezentate de proliferare mezangială, endotelială, epitelială cu depozite mezangiale de Ig şi C care conduc la proteinurie şi hematurie.
- hepatita cronică → glomerulopatii, acidoză tubulară renală;
- hepatita acută → IRA (funcţională sau prin NTIAc), glomerulopatii;
- hepatita fulminantă → IRA;
- neoplasm hepatic → IRA, glomerulopatii.

● **Ictere obstructive septice sau aseptice** - IRA (funcţională/NTIAc/necroză corticală)

F. Caz particular - **SINDROMUL HEPATORENAL (SHR)**

1. Definiţie - insuficienţă renală inexplicabilă la un pacient cu boală hepatică avansată în absenţa altor date clinice sau paraclinice care să dovedească o altă cauză.

2. Condiţii de apariţie

De cele mai multe ori se instalează la pacienţi cu istoric de insuficienţă hepatică de grade variabile şi encefalopatie hepatică. Este frecvent consemnată în ciroza alcoolică, deşi orice hepatopatie avansată este susceptibilă de a dezvolta această complicaţie.

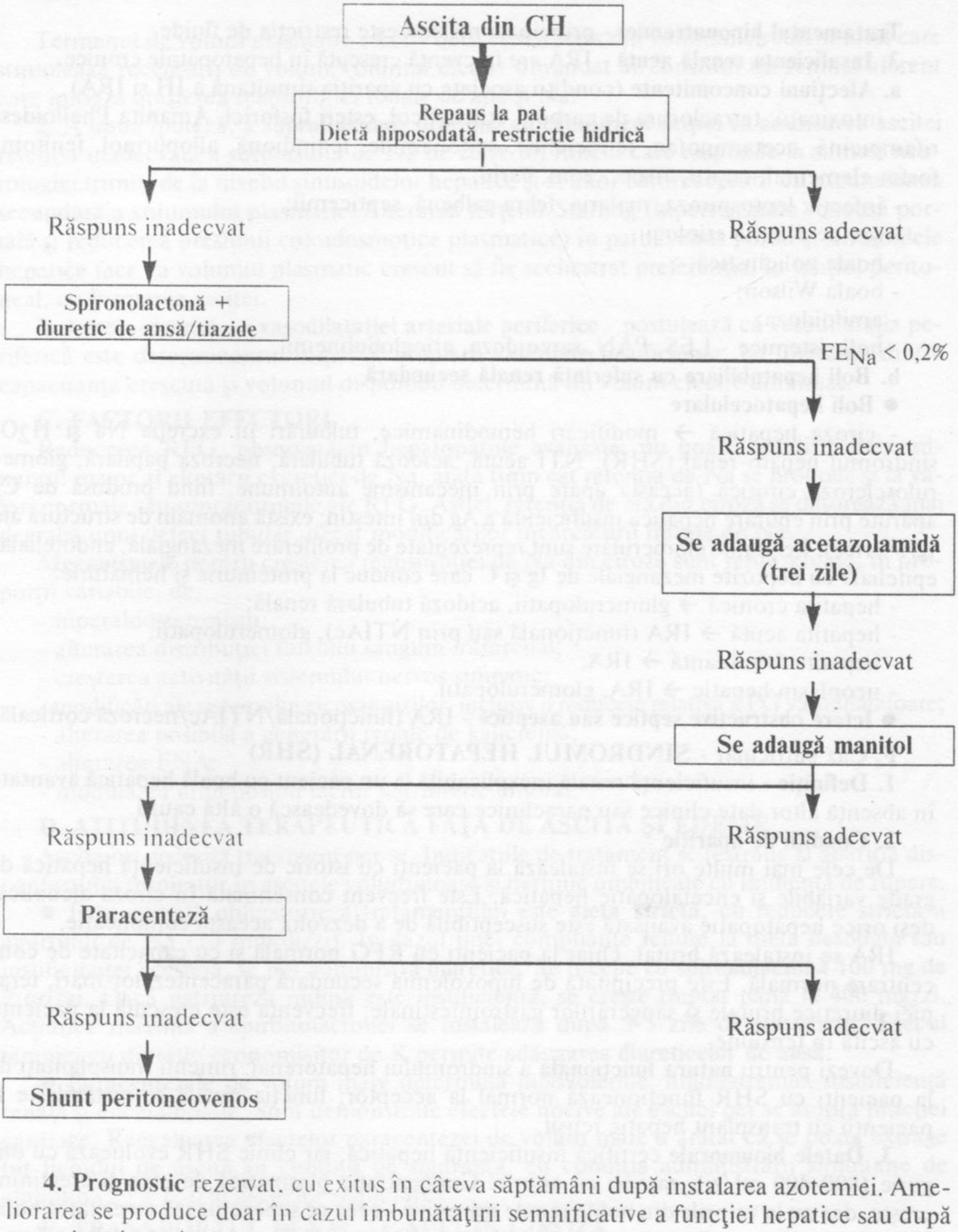
IRA se instalează brutal, chiar la pacienţi cu RFG normală şi cu capacitate de concentrare normală. Este precipitată de hipovolemia secundară paracentezelor mari, terapiei diuretice brutale şi sângerărilor gastrointestinale; frecvenţa este crescută la pacienţii cu ascită în tensiune.

Dovezi pentru **natura funcţională** a sindromului hepatorenal: rinichii transplantaţi de la pacienţi cu SHR funcţionează normal la acceptor; funcţia renală se restabileşte la pacienţii cu transplant hepatic reuşit.

3. Datele bioumorale certifică insuficienţă hepatică, iar clinic SHR evoluează cu oligurie (800-400 ml/zi), rareori cu anurie. Concentraţia plasmatică de uree şi creatinină creşte, dar nu la valorile din bolile renale primitive - ceea ce subevaluează severitatea bolii. Valorile ureei sanguine sunt mai reduse datorită anorexiei, aportului proteic redus şi sintezei hepatice reduse. Datorită malnutriţiei proteice cu hipotrofie musculară, producţia de creatinină endogenă scade, cu reducerea consecutivă a creatininemiei la orice valori ale clearance-ului de creatinină.

Sumarul de urină - pH acid, proteinurie mică, cilindri granulari şi hematurie microscopică.

Na urinar scăzut (< 10 mEq/l), fracţia de excreţie a Na <1%. Concentraţii mai mari pot fi determinate de administrarea diureticelor, suprapunerea unei NTA sau de alcaloza metabolică determinată de vărsături. Cloruria este redusă în această ultimă situaţie, iar în NTA are valori concordante cu ale Na. **Lizozimul urinar**, marker al necrozei celulare tubulare, este redus comparativ cu cel din NTA tipică. **Osmolaritate urinară** 500-700 mOsm/kg H_2O.



4. Prognostic rezervat, cu exitus în câteva săptămâni după instalarea azotemiei. Ameliorarea se produce doar în cazul îmbunătăţirii semnificative a funcţiei hepatice sau după transplant hepatic.

5. Diagnostic diferenţial - oliguria brusc instalată la un cirotic nu este criteriu diagnostic pentru SHR.

- **Azotemie prerenală** - prin hipovolemie, sindrom de debit cardiac scăzut, etc. - poate mima SHR.
- **NTA** - secundară hipotensiunii prin sângerare gastrointestinală sau sepsis. Este importantă precizarea condiţiilor de instalare. NTA poate fi exclusă de excreţia urinară redusă a Na la un pacient oliguric.

Diagnosticul de SHR este de excludere, după infirmarea NTA sau a azotemiei prerenale.

Caracteristici biochimice	Azotemie prerenală	SHR	IRA (NTA)
Na urinar (mEq/l)	< 10	< 10	> 30
Creatinină urinară/plasmatică	< 30:1	> 30:1	< 20:1
Osmolaritate urinară	> ca osmolaritatea plasmatică cu > 100 mOsm/l	idem	egală cu osmolaritatea plasmatică
Sediment urinar	normal	sărac, nespecific	cilindri, detritusuri celulare

6. Tratament - suportiv.

Este importantă decelarea posibilelor cauze extrarenale sau a NTA (aceasta are prognostic mai bun, chiar dacă necesită dializă temporară).

● În absenţa cauzelor corectabile, primul gest terapeutic este **restricţia severă de lichide şi sodiu.**

● **Reinfuzia lichidului de ascită** sau utilizarea de **plasma expander** nu a dat rezultate semnificative. S-a mai încercat administrarea intravenoasă de vasodilatatoare (acetilcolină), blocada alfa-adrenergică cu fentolamină, fenoxibenzamină sau PG vasodilatatoare - fără beneficiu notabil.

● **Dializa** nu a dus la creşterea supravieţuirii în SHR, cu excepţia insuficienţelor hepatice acute, situaţie în care s-a demonstrat îmbunătăţirea prognosticului bolii renale după ameliorarea funcţiei hepatice şi dializă. Dializa este folosită şi ca o metodă suportivă de tratament în aşteptarea transplantului hepatic.

● **Shuntul peritoneojugular Le Veen** a fost folosit în tratamentul SHR pornind de la premiza că disfuncţia renală este rezultatul unei distribuţii ineficiente a lichidului extracelular, cu reducerea volemiei. Shuntul permite redistribuţia fluidelor, cu diminuarea ascitei şi umplerea compartimentului central, dar rezultatele nu sunt superioare celor obţinute prin tratament medical.

● **Transplantul de ficat**

Reprezintă tratamentul de elecţie pentru SHR (supravieţuire la 2 ani = 77%).

G. AFECTAREA RENALĂ DIN INFECŢIA CU VIRUS HEPATITIC B

Afectarea renală din HVB poate fi de 2 tipuri:

- poliarterită nodoasă
- leziuni glomerulare de intensitate variabilă; cele mai frecvente sunt GN membranoasă, membranoproliferativă, nefropatia cu Ig.

1. GN membranoasă

Este mai frecventă la copii şi la sexul masculin. Aceştia dezvoltă sindrom nefrotic în prima decadă de viaţă; HTA este frecventă, dar evoluţia spre IRC este rară.

Infecţia se produce în principal prin transmisie verticală.

● **Laborator** - frecvent lipsesc semnele bioumorale de afectare hepatică; adulţii au istoric de HAV, transaminaze crescute şi leziuni de hepatită activă la biopsia hepatică. Complementul seric poate fi normal sau scăzut. CIC sunt prezente la peste 2/3 din bolnavi.

● **Evoluţie** - remisiunea spontană este frecventă la copii;
- evoluţie lentă la adulţi, cu persistenţa în sânge a Ag HBs, Ac antiHBc şi Ag HBe circulant.

● **Histopatologie**

MO: leziuni de GN membranoasă.

ME: particule viral-like situate subendotelial, subepitelial şi în celulele glomerulare; depozite mezangiale şi subendoteliale.

IF: IgG şi C3 de-a lungul pereţilor capilari.

HBe este antigenul major din depozitele imune - posibil rol patogen în leziunea renală.

2. GN membranoproliferativă cu depozite de IgG/IgM sau IgA.

3. Tratament

La copii este frecventă remisiunea spontană; terapia cortizonică poate avea eventual doar efecte adverse, prin întârzierea eliminării HBV şi accelerarea progresiunii spre boală cronică.

Se pot încerca Interferonul alfa şi adeninarabinozidul.

H. GLOMERULONEFRITA DIN HEPATITA CU VIRUS C

Leziunea renală subiacentă este **GN membranoproliferativă.**

Evoluează cu sindrom nefrotic impur.

- **ME:** depozite glomerulare de tip crioglobulinic.
- **IF:** depozite de IgG. IgM şi C3 în glomeruli.
- **Laborator** - hipocomplementemie (predominant C4), crioglobulinemie mixtă tip II (IgG şi IgM), CIC, factor reumatoid tip IgM, transaminaze crescute. Determinările serologice pentru HBC susţin diagnosticul.

XVIII. AFECTAREA RENALĂ ÎN NEOPLAZII

Tumorile maligne nonrenale pot afecta funcţia renală prin:

- invazie directă a rinichiului, a vaselor sale sau a sistemului colector;
- producţie ectopică de substanţe hormonale;
- inducţia unei boli glomerulare;
- alterări în metabolismul acidului uric, calciului, fosfaţilor, potasiului, apei care au repercusiuni asupra funcţiei renale;
- complicaţii renale ale terapiei anticanceroase

A. INVAZIA DIRECTĂ apare frecvent în stadiile avansate ale leucemiilor şi limfoamelor şi mai rar în carcinoame pulmonare, de sân, melanoame.

Afectarea renală în leucemii şi limfoame este de obicei bilaterală; uneori ia aspect multinodular cu nefromegalie bilaterală ce poate fi confundată la examenul clinic cu boala polichistică.

- **Clinic:** azotemie, masă palpabilă în flanc, HTA;
- **Paraclinic:**

- proteinurie;
- **UIV:** nefromegalie, distorsionarea calicelor, mase localizate ce ies din conturul renal;
- **Ecografia, scintigrama cu galiu şi TC** stabilesc diagnosticul de precizie.
- **Biopsia renală** evidenţiază celule tumorale.

Bolnavii cu leucemii/limfoame cu infiltrare renală au concomitent hiperuricemie, deshidratare, infecţie - toate contribuind la oligurie şi evoluţia către uremie.

B. FEOCROMOCITOMUL poate produce stenoză funcţională sau anatomică a arterei renale cu apariţia HTA renovasculare, reversibile după excizia tumorii şi angioplastie.

C. TUMORI CARE INVADEAZĂ VENA RENALĂ se pot complica cu tromboza acesteia.

D. INTERESAREA LIMFOMATOASĂ a ganglionilor retroperitoneali poate duce la obstrucţia uni sau bilaterală ureterală.

E. TULBURĂRILE HIDROELECTROLITICE apar prin:

- producţii ectopice la nivelul tumorii;
- secundar tratamentului;
- secundar complicaţiilor neoplaziei.

1. Hiponatremia poate fi determinată de:

- vărsături prelungite în cursul chimioterapiei; se asociază cu hipopotasemie şi hipocloremie; tratament: antiemetice i.v.

- **sindromul secreţiei inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)** apare de obicei în carcinoamele pulmonare secretante de argininvasopresină sau în metastazele hipotalamice, în sarcomul Ewing la copii, în boala Hodgkin; tratament: rezecţia tumorii şi/sau chimioterapie; în cazurile asimptomatice, restricţia de apă este suficientă; în cazurile simptomatice sau dacă Na sanguin < 115 mEq/l se indică tratament cu soluţii saline, furosemid, demeclociclină sau clorură de litiu.

2. Hipernatremia poate apărea:

- la copii, în cazul **diabetului insipid** secundar metastazelor hipotalamice sau leziunilor glandei pituitare în cursul intervenţiilor chirurgicale pentru adenom hipofizar cromofob, craniofaringiom, pinealom, gliom optic, teratom, cancer dermoid.
- la adulţi, secundar metastazelor hipotalamice cu diferite puncte de plecare sau prin infiltrare leucemică sau limfomatoasă a sistemului supraoptico-hipofizar. Tratamentul este cauzal; dacă hipernatremia persistă, se indică tratament cu DDAVP [1-deamino-(8-D-arginină)-vasopresină].

Tumorile secretante de ACTH sau substanţe ACTH-like (neuroblastoame, feocromocitom) pot asocia hipernatremie, hipopotasemie şi alcaloză metabolică; bioumoral ACTH seric este crescut, cortizol seric crescut, excreţie urinară crescută de 17-hidroxi şi 17-cetosteroizi.

3. Hipopotasemia apare în:

- leucemie la copii, ca o complicaţie frecventă asociată cu alcaloză metabolică şi hipofosfatemie;
- aport dietetic scăzut;
- pierderi gastrointestinale: vărsături în cursul chimioterapiei, diaree în adenoamele viloase sau tumorile cu producţie ectopică de polipeptide intestinale vasoactive;
- pierderi urinare excesive în leucemii prin infiltrare leucemică a interstiţiului renal şi prin leziuni tubulare;
- intrarea în celulele leucemice a K din spaţiul extracelular sau intrarea în celule a K în timpul nutriţiei exclusiv parenterale cu cantităţi crescute de glucoză.

4. Hiperpotasemia se asociază lizei tumorale rapide în timpul tratamentului cu chimioterapice a tumorilor mari; se asociază cu hiperuricemie şi hiperfosfatemie. Rinichiul se adaptează crescând excreţia K, dar mecanismele adaptative pot fi depăşite în cazul unei hiperpotasemii severe. Riscul hiperpotasemiei creşte în prezenţa nefropatiei hiperuricemice. La iniţierea chimioterapiei sunt necesare hidratarea adecvată şi măsurarea electroliţilor serici.

5. Dezechilibre acidobazice

Alcaloza metabolică este secundară vărsăturilor şi diareei, cu pierdere de KCl şi depleţie de volum sau ca o complicaţie a tumorilor secretante de ACTH.

Acidoza lactică tip A (asociată cu hipoperfuzie tisulară) apare la neoplazici cu hipotensiune, sepsis, hipoxie. **Tipul B** (în absenţa hipoperfuziei) apare la bolnavi cu leucemie sau limfom; este o acidoză cronică a cărei etiologie este necunoscută; deşi celulele leucemice pot produce cantităţi excesive de acid lactic, acestea depăşesc rar capacitatea de metabolizare hepatică.

6. Hipocalcemia apare în:

- asociere cu hiperfosfatemia în timpul tratamentului limfomului Burkitt sau a leucemiei acute;
- IRA, în asociere cu hiperfosfatemie, hiperuricemie;
- hipoalbuminemii;
- asociată sepsisului;
- timpul tratamentului cu L-asparaginază, care afectează funcţia glandelor paratiroide;

7. Hipercalcemia

Complicaţie frecventă a neoplaziilor; se datoreşte metastazelor osoase (cu creşterea activităţii osteoclastice) sau producţiei tumorale de hormoni cu acţiune osteoclastică.

Limfoamele, limfosarcoamele eliberează un factor activator al osteoclastelor (din clasa limfokinelor) sau $1,25(OH)_2D$. Tumorile renale rabdoide se însoţesc de hipercalcemie în

afara metastazelor osoase; celulele lor componente sunt de origine mezenchimală şi conţin incluziuni intracitoplasmatice de vimentină, o proteină filamentoasă.

8. Hipofosfatemia este cauzată de:

- aport deficitar;
- pierderi excesive urinare;
- atragerea fosfaţilor extracelulari în celulele leucemice unde sunt stocaţi.

În fazele terminale ale leucemiilor, hipofosfatemia se asociază cu hipopotasemie. O hipofosfatemie severă poate apărea la leucemici, după tratament citotoxic.

9. Hiperfosfatemia şi sindromul de liză tunorală

Sindromul de exces de fosfaţi se caracterizează prin creştere brutală a fosfatemiei care produce hipocalcemie cu precipitarea de cristale de fosfat de calciu în cord, alveole, piele, ţesut subcutanat, capilare, conjunctiva oculară; apare la 1/3 din leucemici. Se asociază frecvent cu sindromul de liză tumorală, determinat de liza rapidă sub tratament a celulelor leucemice. Complicaţia cea mai frecventă a hiperfosfatemiei este IRA oligurică. **Tratamentul** hiperfosfatemiei constă în: suprimarea aportului de fosfaţi, administrarea de agenţi chelatori; pev cu glucoză, aminoacizi esenţiali şi insulină (transferă P în spaţiul intracelular); calcitonină (blochează resorbţia osoasă). În cazul apariţiei IRA, beneficiază de tratament prin HD sau DP.

10. Hipomagneziemia apare:

- în asociere cu hipocalcemia;
- la pacienţii denutriţi.

11. Hipermagneziemia - apare în cursul IRA, în sindromul de liză tumorală, în recăderile leucemice.

12. Hipouricemia

- în sindrom Fanconi asociat cu mielom multiplu (în care proteinuria Bence-Jones este de tip kappa);
- în sindrom Sjögren;
- în boala Hodgkin, asociată cu hiperuricozurie datorită unui defect tubular.

13. Hiperuricemia apare în sindromul de liză tumorală, asociată cu hiperkalemie, hipocalcemie şi hiperfosfatemie. În tratamentul de inducţie al leucemiilor, limfomului Burkitt sau limfosarcoamelor poate apărea nefropatie acută hiperuricemică prin eliberarea de cantităţi crescute de acid uric din celulele tumorale.

14. Rahitism

Unele tumori osoase, maligne sau benigne, produc un sindrom asemănător cu rahitismul hipofosfatemic X-linkat. **Clinic:** dureri osoase, miopatie, scăderea în înălţime datorită colapsului vertebral. La copii apare rahitism, iar la adulţi osteomalacie. **Biochimic:** calciu normal, hipofosfatemie, fosfatază alcalină serică crescută, scăderea reabsorbţiei tubulare maxime a fosfaţilor, glicinurie, glicozurie.

Modificările sunt determinate de elaborarea unui factor activator osteoclastic la nivel tumoral şi de existenţa unei conversii deficitare a 25(OH)D în 1,25(OH)D; factorul activator al osteoclastelor stimulează resorbţia osoasă în ciuda PTH normal şi a nivelului scăzut al 1,25(OH)D, ceea ce menţine o calciurie normală.

Tratamentul constă în îndepărtarea chirurgicală a tumorii; dacă tumora este inoperabilă, este recomandat tratament medical cu doze crescute de vitamină D şi fosfaţi per os.

F. SINDROMUL DE LIZĂ TUMORALĂ - apare la 24-48 ore de la începerea tratamentului antileucemic de inducţie: distrugerea blaştilor leucemici eliberează în circulaţie K şi fosfaţi; fosfaţii precipită cu calciul, cu apariţia nefrocalcinozei şi hipocalcemiei; scăderea funcţiei renale scade excreţia de K; **clinic:** tetanie, convulsii, azotemie, semne EKG de hiperpotasemie.

- **Profilaxie şi tratament**

- monitorizarea greutăţii corporale, a diurezei, electroliţilor, calciului, fosfaţilor şi acidului uric, zilnic, în primele 4 zile;

- „forţarea" diurezei prin administrarea de manitol sau furosemid (0,5-1 mg/kg) cu menţinerea diurezei >100 ml/m^2/oră;
- administrarea de hidroxid de aluminiu;
- după alcalinizarea urinei şi scăderea uricemiei, se începe tratament cu doze progresiv crescânde de prednison până când numărul de leucocitele scade sub 100.000/mm^3;
- alcalinizarea moderată a urinei; un pH > 7 favorizează precipitarea cristalelor de fosfat de calciu;
- pentru hiperpotasemie: polistiren sulfonat de sodiu (1 g de răşină elimină 1 mEq de K), dar poate agrava hipocalcemia;
- nu se administrează calciu fără a se asocia chelatori de fosfaţi, deoarece accentuează nefrocalcinoza;
- dializă la nevoie.

G. AFECTAREA GLOMERULARĂ ÎN NEOPLAZII

1. Amiloidoza este cauză de leziuni glomerulare şi sindrom nefrotic la bolnavii cu cancer, chiar în absenţa infecţiei.

2. În **boala Hodgkin** pot apărea GN cu LM, GN membranoasă, GN mezangioproliferativă, GN proliferative, majoritatea lor manifestată prin sindrom nefrotic.

3. Carcinoame cu diferite puncte de plecare se pot însoţi în 10% din cazuri de GN membranoasă. La copii, tumora Wilms se poate asocia cu leziuni de glomeruloscleroză segmentală şi focală cu evoluţie progresivă către IRC.

Patogenia leziunilor glomerulare:

- celulele tumorale din mielomul multiplu secretă lanţuri uşoare de Ig; în boala Hodgkin şi carcinoame, amiloidoza este determinată de proteina AA;
- leziunile glomerulare care nu sunt determinate de amiloidoză sunt produse prin mecanism imun, Ag fiind de cauză tumorală; la nivel glomerular există depozite granulare de IgG, iar în GN membranoase depozite de Ig + C;
- unele tumori pot produce crioglobuline, macroglobuline sau lanţuri uşoare de Ig ce produc leziuni glomerulare;
- apariţia LM din boala Hodgkin poate fi determinată de alterarea imunităţii celulare din această afecţiune.

H. COMPLICAŢIILE LA NIVEL RENAL ALE TERAPIEI ANTICANCEROASE

Liza celulelor tumorale sub tratament duce la eliberarea unor substanţe ce produc hiperfosfatemie, hiperuricemie şi hiperpotasemie = **sindromul de liză tumorală**.

O serie de agenţi antineoplazici (cis-platinium, mitramicin, streptozocin, L-asparaginază) sunt nefrotoxice; efectul nefrotoxic este amplificat de asocierea de antibiotice nefrotoxice, iradiere, obstrucţie a fluxului urinar prin mase tumorale, metaboliţi tumorali cu efect toxic direct asupra structurii rinichiului.

Metotrexatul în doze mari, folosit în terapia de inducţie a limfoamelor non-Hodgkiniene sau în osteosarcoame, poate provoca IRA oligurică.

Vincristina sau ciclofosfamida, în doze mari, pot altera excreţia renală a apei şi produc hiponatremie.

Bibliografie

- *Andreucci VE, Fine LG: International Yearbook of Nephrology, Springer-Verlag, Berlin, 1992*
- *Allen DM, Diamond LK, Howell DA: Anaphylactoid purpura in children (Schönlein-Henoch syndrome). Am J Dis Child 99, 1960*
- *American College of Rheumatology: 1990 Criteria for classification of vasculitis. Arthritis Rheum 33, 1990*
- *Ballow JE: Renal vasculitis. Kidney Int 27, 1985*
- *Berns JS, Kaplan BS, Mackow RC, Hefter LG: Inherited hemolytic uremic syndrome in adults. Am J Kidney Dis 19, 1992*

- *Boers M: Renal disorders in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 20, 1990*
- *Bourgoignie JJ, Meneses R, Ortiz C, Jaffe D, Pardo V: The clinical spectrum of renal disease associated with human immunodeficiency virus. Am J Kidney Dis 12, 1988*
- *Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, ed 5, WB Saunders, Philadelphia, 1996*
- *Cameron JS: The Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford University Press, London, 1992*
- *Condonnier DJ, Renvernez JC, Vialtel P, Dechelette E: The kidney in mixed cryoglobulinemias. Kidney Int 35, 1989*
- *Dabbs D, Striker LM-M, Mignon F, Striker G: Glomerular lesions in limphoma and leukemia. Am J Med 80, 1986*
- *Drueke TB: Beta-2-microglobulin amyloidosis and renal bone disease. Miner Electrolyte Metab 17, 1991*
- *Edelman CM: Pediatric Kidney Disease, ed2, Little, Brown and Company, Boston, 1992*
- *Figueroa JE, Waxman J: Membranous Nephropathy in rheumatoid arthritis. South Med J 75, 1982*
- *Friedman EA: Strategy in Renal Failure, John Wiley & Sons, New York, 1978*
- *Ganeval D, Rabian C, Guerin V: Treatment of multiple myeloma with renal involvement. Adv Nephrol 21, 1992*
- *Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994*
- *Hannedouche T, Grateaw G, Noel L: Renal granulomatous sarcoidosis: a clinical and pathological study. Nephrol Dial Transpl 5, 1990*
- *Heptinstall RH: Pathology of the Kidney. Little, Brown, Boston, 1983*
- *Hoyer JR, Michael AF, Vernier RL, Sesson S: Renal disease in nailpatella syndrome: clinical and morphological studies. Kidney Int 2, 1972*
- *Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice Of Nephrology, Mosby-Year Book, 1995*
- *Jayne DRW, Marshall PD, Jones SJ, Lockwood CM: Antibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. Kidney Int 37, 1990*
- *Jennette JC, Falk RJ: Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review. Am J Kidney Dis 15, 1989*
- *Johnson RR, Gretch DR, Yamabe H: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitic C virus infection. N Engl J Med 328, 1993*
- *Kaplan BS, Cleary TG, Obrig TG: Recent advances in understanding the pathogenesis of the hemolytic uremic syndromes. Pediatr Nephrol 4, 1990*
- *Kincaid - Smith P, d'Apice AJF, Atkins RL: Progress in Glomerulonephritis, John Wiley & Sons, New York, 1979*
- *Kuznetsky KA, Schwartz MM, Lohmann LA, Lewis EJ: Necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. Clin Nephrol 26, 1986*
- *Mănescu N, Georgescu L, Romoşan I, Voiculescu MM, Voiculescu M: Nefropatiile secundare, editura Academiei, 1986*
- *Massry SG, Glassock RJ: Textbook of Nephrology, ed 3, Williams and Wilkins, Baltimore, 1995*
- *Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DER, Brown DM, Goetz FC: Structural-functional relationship in diabetic nephropaty. J Clin Invest 74, 1984*
- *Mogensen CE: The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus, Martinus Nijhoff, Boston, 1988*
- *Norris SH: Paraneoplastic glomerulopathies. Semin Nephrol 13, 1993*
- *Pasquali S, Banfi G, Zuchelli A: Lupus membranous nephropathy: long-term outcome, Clin Nephrol 39, 1993*
- *Robinson RR: Nephrology. Springer-Verlag, New York, 1984*
- *Romoşan I, Voiculescu M, Golea O: Sindromul nefrotic. Editura Academiei Române, Bucureşti, 1992*

- *Salant D: Immunopathogenesis of crescentic glomerulonephritis and lung purpura. Kidney Int 32, 1987*

- *Savage COS, winearls CG, Evans DJ: Mycroscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. Q J Med 56, 1985*

- *Schrier RS, Gottschalk CW: Diseases of the Kidney, Little, Brown, Boston, 1992*

- *Schur P: Clinical Management of Systemic Lupus Erythematosus, Grune & Stratton, New York, 1983*

- *Serra A, Cameron JS: Clinical and pathological aspects of renal vasculitis. Semin Nephrol 5, 1985*

- *Solomon A, Weiss DT, Kattine A: Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. N Engl J Med 324, 1991*

- *Suki WN, Eknoyan G: The Kidney in Systemic Disease, ed 2, Wiley Biomedical, New York, 1981*

- *Tischer CC, Brenner BM: Renal Pathology, ed 2, JP Lippincontt, Philadelphia, 1994*

- *Ursea N: Tratat de nefrologie, editura Artprint, 1994, Bucureşti*

- *Vernier RL, Klein DJ, Sisson SP, Mahan JD, Oegemay TR, Brown DM: Heparan sulfate-rich anionic sites in the human glomerular basement membrane: decreased concentration in congenital nephrotic syndrome. N Engl J Med 309, 1983*

- *Winer RL, Cohen AH, Sawney AS, Gorman JT: Sjögren'syndrome with immune-complex tubulointerstitial renal disease. Clin Immunol Immunopathol 8, 1977*

capitolul 10

BOLILE CHISTICE ALE RINICHIULUI

Ion Matei, Alexandru Ciocâlteu

A. GENERALITĂŢI

Chisturile apar prin dilataţia unei porţiuni din nefron cu formarea unei cavităţi căptuşite de un epiteliu, pline cu lichid sau material semisolid. În formarea chisturilor pot interveni: leziuni ale matricei extracelulare înconjurătoare, secreţie continuă de lichid, hiperplazia epiteliului din peretele chistului.

Bolile chistice renale pot avea cauze genetice sau nongenetice. Bolile chistice ereditare, deşi sunt determinate de o mutaţie genetică, se pot manifesta începând din viaţa fetală până la vârste înaintate. Bolile chistice congenitale, se evidenţiază intrauterin sau de la naştere şi fac parte adesea din sindroame congenitale complexe.

B. BOLILE CHISTICE RENALE pot fi clasificate în:

1. Boli ereditare

a. care afectează atât cortexul, cât şi medulara

(1) Transmitere **autosomal dominanantă**

- Boala polichistică renală autosomal dominantă;
  - linkată de cromosomul 16 (BPRAD tip I);
  - linkată de cromosomul 4 (BPRAD tip II);
- Scleroza tuberoasă;
- Boala von Hippel-Lindau;
- Boala glomerulochistică.

(2) Transmitere **autosomal recesivă**

- Boala polichistică renală autosomal recesivă.

b. care afectează numai medulara

- Boala chistică a medularei / Nefronoftizia juvenilă familială.

2. Anomalii cromozomiale ce induc un sindrom chistic renal

3. Tulburări de dezvoltare

- Rinichiul spongios medular;
- Rinichiul multichistic congenital.

Cele mai frecvente sunt: rinichiul spongios medular, boala polichistică autosomal dominantă, scleroza tuberoasă.

4. Boala polichistică renală dobândită (BPRD)

C. BOLI CHISTICE EREDITARE CU AFECTARE CORTICO-MEDULARĂ

1. BOALA POLICHISTICĂ RENALĂ AUTOSOMAL DOMINANTĂ (BPRAD)

a. Epidemiologie

BPRAD este o afecţiune sistemică caracterizată prin prezenţa de chisturi distribuite difuz în ambii rinichi. Gena responsabilă este localizată pe locusul α_1 al hemoglobinei de

pe **braţul scurt al cromozomului 16 în tipul 1** (peste 90% din populaţia de rasă albă; 25% din pacienţi nu au AHC de BPR; toţi pacienţii cu deleţia braţului scurt al cromozomului 16 dezvoltă chisturi până la 80 ani; doar 50% dezvoltă IRC) şi pe **braţul scurt al cromozomului 4 în tipul 2** (10 % din populaţia albă). Clinic, cele două forme sunt diferite, în sensul că BPRAD tip 1 debutează mai precoce, iar HTA şi IRC apar mai devreme decât în tipul 2. Incidenţă 1%; boala afectează ambele sexe în aceeaşi măsură. Se manifestă clinic în decadele 3-4.

b. Metode de diagnostic

- istoric familial;
- examen fizic;
- date de laborator;
- imagistica;
- analiza linkajului genetic.

Ultimele 2 metode sunt cele mai importante. Dintre tehnicile imagistice, **ecografia** este cea mai utilă întrucât nu expune la iradiere şi are un randament diagnostic bun, evidenţiind chisturi > 0,5 cm. În cazuri rare, când diagnosticul nu se poate pune ecografic, chisturile se evidenţiază prin **tomografie computerizată,** dar aceasta se însoţeşte de riscurile iradierii şi ale expunerii la substanţa de contrast şi este costisitoare; în plus, la copil este dificil de executat.

Analiza genetică este o metodă foarte scumpă şi nu aduce informaţii clinice la un pacient care a dezvoltat deja chisturi. Este rezervată unor cazuri speciale: persoanele ce vor să doneze un rinichi unui membru din familie sau cei care şi-ar schimba planning-ul familial în caz de test pozitiv.

Caracteristic pentru polichistoza renală cu IRC este discrepanţa între gradul anemiei şi nivelul crescut al creatininemiei.

c. Clinic

Boala poate debuta cu durere, hematurie, infecţie renală, HTA sau azotemie progresivă. Un număr mare de bolnavi pot fi asimptomatici, fiind descoperiţi întâmplător.

Durerea abdominală sau în flanc este simptomul cel mai frecvent; poate fi cronică, prin întinderea capsulei şi tracţiunea pediculului renal sau durere acută determinată de ruptura unui chist, nefrolitiază sau neoplasm.

Scăderea capacităţii de concentrare urinară, manifestată prin poliurie, polidipsie şi nicturie, apare în fazele avansate ale bolii, fiind determinată de pierderea progresivă a funcţiei renale; poate însă participa şi un defect celular intrinsec al epiteliului chisturilor.

HTA apare precoce la circa 60% din bolnavii cu funcţie renală normală; chiar înainte de apariţia insuficienţei renale, există o relaţie între severitatea bolii şi apariţia insuficienţei renale. HTA este determinată de mărirea chisturilor, cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (în aparatul juxtaglomerular, pereţii arterelor mici şi ţesutul fibros din jurul reţelei vasculare există un număr crescut de celule care secretă renină).

Hematuria este o altă modalitatea frecventă de debut. Este adesea macroscopică şi apare mai frecvent la hipertensivii cu rinichi mari. Deşi se consideră că hematuria este secundară hemoragiei intrachistice cu ruptură, aceasta nu apare dacă chisturile nu sunt conectate cu spaţiul urinar. Bolnavii necesită rar transfuzii de sânge. Hematuria asociată cu durere în flanc trebuie să ridice suspiciunea nefrolitiazei şi infecţiei, iar cea care apare pentru prima dată după vârsta de 50 de ani şi se asociază cu febră şi scădere ponderală ridică suspiciunea unui neoplasm renal.

Nefrolitiaza apare la aproximativ 1/5 din bolnavi, mai frecvent cu calculi de acid uric sau de oxalat de calciu.

Infecţiile sunt frecvente, în special ale tractului urinar inferior, dar pot apărea şi pielonefrite sau infecţia chisturilor. Diagnosticul diferenţial dintre pielonefrite şi infecţia chisturilor este dificil, dar este important pentru că tratamentul este diferit. Durerea renală localizată, eventual un chist palpabil sunt sugestive pentru piochist; deoarece majoritatea

chisturilor nu comunică cu spaţiul urinar, uroculturile sunt adesea sterile; frecvent, hemoculturile sunt pozitive. Pielonefritele se manifestă prin piurie, uroculturi pozitive, cilindri leucocitari. Infecţia chisturilor este produsă de obicei de germeni Gram negativi. Clinic, lipsa de răspuns după 3-4 zile la tratamentul cu antibioticele folosite pentru tratarea unei pielonefrite sugerează piochist. Pacienţii cu infecţie a chisturilor trebuie trataţi cu antibiotice lipofile (sulfamide, ciprofloxacin, norfloxacin) care penetrează mai bine în chisturi.

BPRAD se poate însoţi şi de **manifestări extrarenale:**

- **chisturile hepatice** sunt cele mai frecvente (1/3 din pacienţi); de obicei apar la vârste înaintate; la femei, numărul şi mărimea chisturilor hepatice sunt legate de numărul sarcinilor. Funcţia hepatică nu este afectată de prezenţa chisturilor, dar în afectările masive poate apărea durere sau dispnee care necesită decompresie chirurgicală sau percutană. Chisturile hepatice apar treptat la toţi pacienţii cu BPRAD menţinuţi în viaţă prin tehnici de epurare extrarenală.
- 10% din pacienţi au **chisturi pancreatice**;
- 5% din pacienţi au **chisturi splenice**;
- **diverticulii colonici** reprezintă manifestarea extrarenală cea mai frecventă la pacienţii hemodializaţi cronic. Se complică frecvent cu perforaţie şi sepsis;
- **afectare cardiacă:** valvulară - prolaps de valvă mitrală, insuficienţă aortică, prolaps de tricuspidă; hipertrofie ventriculară stângă secundară HTA;
- **anevrisme intracraniene** pot apărea cu o frecvenţă de 1-40% şi au risc mai mare de ruptură decât în populaţia generală. Diagnosticul se stabileşte prin tomografie computerizată sau rezonanţă magnetică nucleară.

d. Anatomie patologică

În BPRAD există o anomalie a citoscheletului, reprezentată de un defect al unei proteine a matricei extracelulare, responsabilă de proasta localizare a pompei Na-K dependente de ATP-ază.

Rinichii pot atinge dimensiuni foarte mari (până la 40 cm lungime şi 8 kg greutate; nu există o corelaţie între greutate şi disfuncţionalitate).

Aspectul macroscopic este reniform cu multiple chisturi străbătând parenchimul, pline cu lichid limpede sau sanguinolent; pe măsură ce chisturile cresc, parenchimul renal dispare; evoluţia către IRC se însoţeşte de **fibroză şi atrofie interstiţială,** secundare ischemiei produse de compresia chisturilor. Afectarea glomerulară este minimă. Din fazele precoce apare arterioscleroză, ceea ce arată că HTA joacă rol important în progresia bolii.

Studiile de microdisecţie evidenţiază chisturile ca diverticuli în capsula Bowman, tubul proximal, ansa Henle, tubul distal. Aceasta reprezintă mai puţin de 10% din celulele tubulare. **ME** evidenţiază că, pe măsură ce cresc, chisturile nu comunică cu tubii de origine. Chisturile cu origine în nefronul distal (chisturi gradient) prezintă epiteliu cu celule cuboidale înalte, cu canale intercelulare şi joncţiuni apicale închise; fluidul din chisturi are concentraţie scăzută de sodiu şi concentraţii mari de protoni, potasiu, creatinină, uree faţă de concentraţiile plasmatice. Aceste chisturi nu concentrează antibioticul. Restul chisturilor (chisturi nongradient) au concentraţii de electroliţi asemănătoare cu cele din ser, epiteliu cuboidal plat fără canale intercelulare, iar joncţiunile apicale sunt deschise; concentrează bine antibioticul.

Creşterea chisturilor se însoţeşte de acumularea fluidului în chisturi; aceasta se datorează unui defect de transport al sodiului la nivelul epiteliului chistic.

e. Tratament. Evoluţie. Prognostic

Tratamentul este simptomatic sau/şi al complicaţiilor.

- **Durerea:** analgezice pentru durerea cronică, dar AINS cu prudenţă, deoarece scad FSR; chisturile gigante care dau dureri cronice severe pot beneficia de drenaj percutan; scleroză cu etanol sau tratament chirurgical (procedeul Rowsing), care constă în aspirarea fluidului şi îndepărtarea chirurgicală a peretelui chistic.

● **Diselectrolitemiile:** se recomandă ingestia a mai mult de 2 l lichide/zi. Dieta hiposodată se recomandă doar dacă HTA sau/şi insuficienţa cardiacă sunt refractare la terapie. Hiperkaliemia apare rar, doar în caz de oligurie în condiţii de sepsis sau în stadiul terminal al IRC - ca terapie se administrează răşini schimbătoare de ioni.

● **HTA:** restricţiei de sare i se preferă administrarea de diuretic; **IEC** sunt de elecţie pentru pacienţii cu funcţie renală normală. La pacienţii cu insuficienţă renală, IEC se administrează cu prudenţă datorită riscului de IRA (reversibilă) şi hiperkaliemie (mai ales la cei cu hipovolemie). Se mai pot folosi blocanţii canalelor de calciu sau inhibitorii adrenergici. Procedeul Rowsing poate corecta, în unele cazuri, HTA cu caracter malign.

● **Anevrismele cerebrale:** riscul ruperii lor este maxim la diametrul > 1 cm. Peste această dimensiune se poate lua în discuţie sancţiunea chirurgicală.

● **Hematuria:** necesită spitalizare: în absenţa infecţiei este suficient repaus la pat minimum 48 ore şi tratarea HTA: asigurarea unei diureze > 2000 ml/24 ore. În cazul hematuriei masive/recurente se foloseşte tehnica infarctizării arteriale transcateter. La cei cu IRC este necesară corectarea diatezei hemoragice.

● **Infecţia renală:** poate fi infecţie urinară joasă (mai frecvent la femei; se tratează cu antibiotice uzuale), PNA sau infectarea chisturilor. PNA se tratează cu antibiotic administrat parenteral, ulterior per os până când piuria şi simptomele sunt absente timp de 2 săptămâni. Absenţa răspunsului la antibioticele lipofobe (cefalosporine, aminoglicozide, peniciline) este sugestivă pentru infecţia chisturilor; în acest caz se administrează antibiotice liposolubile (ciprofloxacină, norfloxacină, trimetoprim) timp îndelungat (3-6 luni).

Rar, nefrectomia este unica soluţie terapeutică (accentuează anemia şi prezintă risc operator crescut).

● **Litiaza:** este frecvent de natură oxalocalcică. Indicaţiile terapeutice sunt cele ale litiazei urinare. De menţionat necesitatea intervenţiei urologice în urgenţă în cazul obstrucţiei complicate cu infecţie severă cu germeni rezistenţi, selecţionaţi în urma antibioteraţiei de cursă lungă.

● **Chisturile hepatice:** nu impun terapie particulară, mai ales că evoluţia lor este benignă.

● **Sarcina:** la pacientele cu BPRAD necomplicată, evoluţia sarcinii este normală; sarcina nu agravează boala.

● **IRC:** aproximativ 50% din cazuri evoluează cu IRC, bărbaţii mai devreme decât femeile.

Pacienţii cu BPRAD suportă bine HD; de regulă, Ht > 25% permite neadministrarea eritropoietinei; există riscul mai frecvent al complicaţiilor trombotice, ca şi necesitatea unor şedinţe mai lungi de dializă. În caz de hematurie, se va face heparinizare regională. În perioada de dializă cele mai frecvente cauze de deces sunt IMA, infecţiile şi AVC.

Dializa peritoneală (DP) este formal contraindicată datorită disconfortului produs de ascita artificială, a infecţiilor abdominale mai frecvente şi a complicaţiilor hemoragice.

Transplantul renal se practică de rutină şi evoluează favorabil. Nefrectomia nu este recomandată decât din raţiuni de ordin chirurgical.

● În cazuri cu infecţii severe, recurente, hematurie severă, recurentă sau în cazul suspiciunii de carcinom renal poate fi necesară nefrectomia uni sau bilaterală.

● **Sfatul genetic** este esenţial pentru prevenirea bolii şi impune identificarea pacienţilor tineri din familii cu antecedente de BPR.

f. BPRAD la copii şi nou născuţi

Simptomele BPRAD la copii şi nou născuţi variază de la feţi cu rinichi măriţi bilateral la copii asimptomatici, diagnosticaţi în cadrul unui program de screening. Copiii diagnosticaţi precoce (intrauterin sau perinatal) au tendinţa la boală mai severă. Cel mai frecvent semn clinic la copil este **masă palpabilă în flanc**. Intrauterin, diagnosticul poate fi pus prin ecografie începând din săptămâna 14 de gestaţie; modificările ecografice sunt identice cu cele din boala polichistică renală autosomal recesivă (BPRAR); diferenţierea celor două afecţiuni este importantă; în tabelul de mai jos sunt prezentate principalele caractere ale celor 2 afecţiuni la copii:

	BPRAR	BPRAD
Manifestări la naştere	masă abdominală; HTA - 90%; hematurie foarte rară; scăderea capacităţi de concentraţie.	masă abdominală; HTA - 30%; hematurie frecvent; scăderea capacităţii de concentraţie.
Manifestări în copilărie	facies Potter; dureri abdominale; greaţă/vărsături; hepatosplenomegalie; colangită bacteriană.	asimptomatici; hematurie macroscopică; masă abdominală; infecţii de tract urinar.
Manifestări extrarenale	fibroză hepatică; hipertensiune portală.	afectare cardiacă; anevrisme intracraniene (rare).
Aspect ecografic in utero	rinichi măriţi bilateral cu ecogenitate crescută.	rinichi măriţi bilateral cu ecogenitate crescută.
Aspect imagistic în copilărie	chisturi bilaterale (ocazional); ducte intrahepatice dilatate.	chisturi bilaterale; nu există afectare hepatică.
Metode de diagnostic	screening-ul fraţilor şi părinţilor pentru chisturi; eventual biopsie hepatică analiză genetică.	screening-ul părinţilor şi bunicilor pentru chisturi; analiza genetică.

2. SCLEROZA TUBEROASĂ (ST)

a. Epidemiologie

ST este o facomatoză caracterizată prin prezenţa de hamartoame în numeroase organe, cu excepţia nervilor periferici şi a sistemului musculoscheletal. Gena responsabilă este localizată pe locusul ABO al cromozomului 9.

b. Manifestăti clinice. Diagnostic

Clinic în ordinea frecvenţei apare afectare neurocutanată, angiomiolipoame renale, chisturi renale şi rabdomioame în cord.

Leziunile cutanate apar aproape la toţi bolnavii şi constau în: macule hipomelanotice, angiofibroame faciale, fibroame periunghiale; diagnosticul leziunilor cutanate este completat de examenul în lumină ultravioletă.

Afectarea cerebrală constă în noduli subependimali (evidenţiaţi tomografic) şi tuberculi corticali (evidenţiaţi prin RMI) - ambele leziuni sunt patognomonice.

Clinic: triada - retardare mentală, convulsii, adenoame sebacee.

La nivel renal angiomiolipoame, chisturi, carcinom renal; diagnosticul se face ecografic sau/şi prin tomografie computerizată; angiomiolipoame unice renale pot apărea, foarte rar, în populaţia generală, dar prezenţa lor bilaterală în rinichi este patognomonică pentru ST; diferenţierea angiomiolipoamelor renale de un carcinom renal poate necesita uneori puncţie biopsie renală.

Simptomele de afectare renală constau în durere lombară sau în flanc, hematurie, hemoragie retroperitoneală, HTA şi insuficienţă renală. Incidenţa scăzută a insuficienţei renale se datorează morţii precoce prin complicaţii neurologice. Insuficienţa renală se datorează compresiei bilaterale ureterale prin tumori adiacente sau secundar înlocuirii parenchimului renal de către chisturi şi angiomiolipoame.

c. Anatomie patologică

Macroscopic, rinichii sunt măriţi de volum cu hamartoame angiomiolipomatoase compuse din muşchi netezi, grăsime, vase sanguine. Chisturile apar rar, sunt bilaterale multiple; sunt căptuşite cu un epiteliu hiperplastic eozinofilic caracteristic.

d. Tratament. Evoluţie

Jumătate din bolnavi decedează înainte de 20 ani. Prin îmbunătăţirea metodelor de diagnostic şi tratament neurologic, după vârsta de 30 ani cauza principală de deces este renală.

3. BOALA VON HIPPEL-LINDAU (VHL)

a. Epidemiologie

VHL este tot o facomatoză, cu transmitere autosomal dominantă, caracterizată prin multiple neoplasme incluzând angioame retiniene, hemangioblastoame cerebeloase, carcinoame renale, hemangioblastoame spinale şi feocromocitoame; se asociază frecvent chisturi renale, pancreatice şi epididimale. Gena responsabilă este localizată pe **cromozomul 3** şi face parte din familia genelor supresoare tumorale.

b. Manifestări clinice. Diagnostic

Debutul bolii apare de obicei în decada a 3-a de viaţă cu angioame retiniene sau hemangioblastoame cerebeloase. Prezenţa de hemangioblastoame multiple cerebrale este patognomonică pentru VHL; sunt detectate prin RMI. Carcinomul renal este o altă manifestare a bolii, fiind diagnosticat prin TC, RMI sau ecografie. Chisturile renale apar în circa 76% din cazuri.

c. Anatomie patologică

Macroscopic, rinichii sunt moderat crescuţi de volum cu mase solide şi chistice atât în medulară, cât şi în corticală, deformând conturul renal normal.

d. Tratament. Evoluţie

Angioamele retiniene se tratează prin laserterapie. Hemangioblastoamele nu sunt rezecate dacă nu sunt simptomatice.

Cauza principală de deces este carcinomul renal, care apare în jurul vârstei de 60 ani; datorită caracterului agresiv, este necesar screening-ul tuturor pacienţilor şi rezecţie precoce a carcinomului; nu se cunoaşte încă avantajul nefrectomiei bilaterale la bolnavii cu carcinom renal.

4. BOALA POLICHISTICĂ RENALĂ AUTOSOMAL RECESIVĂ (BPRAR)

a. Epidemiologie

BPRAR se caracterizează prin prezenţa de chisturi renale bilaterale fără displazie; ficatul este întotdeauna afectat prin fibroză hepatică. Boala se transmite autosomal recesiv şi gena responsabilă este localizată pe **cromozomul 6**. Incidenţă 1/16 000. Este evidentă de la naştere şi frecvent letală în primul an de viaţă, deci nu se întâlneşte în AHC ale pacientului.

b. Diagnostic pozitiv şi diferenţial

Diagnosticul diferenţial în perioada perinatală se face cu tumora Wilms bilaterală, nefroblastomatoza, boala glomerulochistică şi BPRAD. Diagnosticul pozitiv se stabileşte prin istoric familial, examenul ecografic al tuturor membrilor familiei, ecografia renală şi hepatică a tuturor bolnavilor, rar biopsie hepatică.

Ecografia efectuată în perioada intrauterină sau neonatală evidenţiază mase renale mărite cu margini imprecis delimitate. Creşterea difuză a ecogenităţii maschează limita dintre corticală, medulară şi sinusul renal. Rar apar chisturi renale, de obicei sub 2 cm. Ecogenitatea crescută poate să nu apară până în săptămâna de gestaţie 14-16, neputându-se face diagnosticul diferenţial între BPRAD şi BPRAR.

c. Clinic

Copiii care sunt simptomatici în perioada perinatală şi neonatală dezvoltă o formă de boală mult mai severă; cei care devin simptomatici mai târziu în timpul copilăriei au afectare renală mai uşoară, dar afectarea hepatică este mai severă. Nou născuţii pot avea facies Potter cu fante oculare adânci, nas aplatizat, micrognaţie, urechi mari. Majoritatea decedează prin sindrom de detresă respiratorie determinat de hipoplazie pulmonară sau prin pneumotorax. Cei diagnosticaţi după primul an de viaţă prezintă greaţă, vărsături, dureri abdominale cu hepatosplenomegalie, colangită bacteriană şi hemoragie digestivă prin varice. Capacitatea urinară de concentrare şi de acidifiere este scăzută. Majoritatea copiilor au HTA. Pe măsură ce se dezvoltă IRC apar tulburări de creştere, anemie, osteodistrofie renală.

d. Anatomie patologică

La naştere, rinichii sunt măriţi de volum, cântărind până la de 10 ori mai mult decât normal; mărimea rinichilor este maximă între 1-2 ani, apoi începe să scadă până la 4-5 ani.

Chisturile reprezintă porţiunea terminală a tubilor colectori dilataţi; sunt structuri aliniate radial şi dilatate fuziform aşezate pe un epiteliu columnar sau cuboidal. **Ectazia ductelor medulare** este patognomonică. Tardiv, aşezarea radială a tubilor colectori ia forma neregulată sferică chistică.

Ficatul prezintă fibroză portală cu ducte biliare dilatate şi comunicante. Ductele principale interlobulare sunt adesea absente şi uneori pot fi prezente aspecte de boală Caroli. În evoluţie se dezvoltă hepatosplenomegalie şi hipertensiune portală.

e. Tratament. Evoluţie

Bolnavii diagnosticaţi în primul an de viaţă au mortalitate mare (aproximativ 60%).

Nu există tratament etiologic, doar simptomatic.

De obicei, nou-născutul cu BPRAR este anuric şi cu insuficienţă respiratorie severă. Insuficienţa renală este de importanţă secundară şi rareori cauza morţii.

- Se practică terapie de resuscitare pentru **insuficienţa respiratorie** dacă nu există hipoplazie pulmonară, dar complicaţiile sunt frecvente: pneumomediastin, pneumotorax, emfizem interstiţial.
- Cazurile rare, care supravieţuiesc perioadei neonatale au, iniţial, funcţie renală cvasinormală, cu evoluţie variabilă dar progresivă şi instalarea IRC după aproximativ 5 ani. Tulburările de creştere urmează gradul sclerozei renale progresive. În cazul instituirii HD, se recomandă un aport proteic de 1,5-2 g/kg/zi. HD nu este contraindicată, dar coexistenţa fibrozei hepatice progresive impune ca terapie de elecţie şi de urgenţă dublul transplant - renal şi hepatic.
- **HTA** prezentă la diagnosticarea bolii produce HVS. Răspunde la terapia obişnuită a HTA din bolile renale.
- **Edemul** răspunde favorabil la restricţia sodată şi saluretice.
- **Sindromul de insuficienţă hepatică** apare după aproximativ 5 ani de la naştere şi se însoţeşte de hipertensiune portală cu hemoragie digestivă frecventă şi hipersplenism hematologic. Shunt-urile porto-cav şi spleno-renal au eficienţa cunoscută.
- Deoarece susceptibilitatea la infecţii este crescută, se recomandă evitarea oricăror manevre urologice. Terapia este similară celei din BPRAD.
- **Sfatul genetic:** fiecare cuplu care dă naştere unui copil cu BPRAR trebuie să ştie că fiecare copil are o neşansă din patru de a face boala şi o neşansă din două de a fi purtător al genei anormale. Bolnavii care supravieţuiesc îndeajuns pentru a deveni părinţi au un risc mai mic de a procrea copii bolnavi.

D. BOLI CHISTICE CE AFECTEAZĂ NUMAI MEDULARA

1. BOALA CHISTICĂ A MEDULAREI (BCM)/NEFRONOFTIZIA JUVENILĂ FAMILIALĂ (NJF)

a. Epidemiologie

NJF/BCM reprezintă o boală complexă cu heterogenitate genetică, dar au fost discutate şi ca entităţi separate. Sunt afecţiuni rare.

NJF se transmite autosomal recesiv, se manifestă clinic în jurul vârstei de 10 ani şi apare cu frecvenţă egală pe sexe.

BCM se transmite autosomal dominant sau sporadic, debutul clinic fiind în jurul vârstei de 30 ani. Clinic şi anatomopatologic sunt similare. NJF este mai frecvent asociată cu manifestări extrarenale: retiniene, scheletice, aminoacidurie, fibroză hepatică, leziuni ale SNC.

b. Diagnostic pozitiv

Defectul genetic este localizat pe **braţul scurt al cromozomului 2** în NJF; nu s-au evidenţiat markeri genetici în BCM.

Ecografia sau tomografia computerizată sunt metodele cele mai sensibile de diagnostic, evidenţiind chisturi medulare mici (2-10 mm diametru) cu cortex subţiat şi slabă delimitare a joncţiunii corticală-medulară. Nefrograma UIV evidenţiază cortex subţiat cu dilataţii neomogene restrânse la nivelul medularei şi piramide medulare dilatate translucente. Acumularea substanţei de contrast poate forma **"inele" în piramide**, ceea ce este considerat **patognomonic** pentru această afecţiune. Sistemul pielocaliceal este distorsionat, cu arii întinse şi comprimate datorită modificării configuraţiei medularei. Biopsia ţesutului medular confirmă diagnosticul.

c. Clinic

Debutul afecţiunii este cu polidipsie şi poliurie (secundare defectului de concentrare renală), simptome de anemie, tulburări de creştere, azotemie şi HTA. Urinar apare proteinurie sub 1 g/24 ore şi ocazional cilindri leucocitari sau hematici. Defectul de concentrare urinară este mai mare decât gradul insuficienţei renale. O parte din bolnavi prezintă "nefropatie cu pierdere de sare" şi TA normală.

d. Anatomie patologică

În fazele terminale, rinichii sunt palizi şi contractaţi cu suprafaţă fin granulară, cortex subţiat fără necroză papilară sau modificări ale pelvisului renal. Greutatea rinichilor este circa jumătate din normal. Joncţiunea corticomedulară este imprecis delimitată, iar în medulară apar chisturi cu dimensiuni cuprinse între 1 mm şi 1 cm aşezate în apropierea joncţiunii corticomedulare; în 25% din cazuri chisturile lipsesc (forma achistică).

Microscopic chisturile au un diametru de aproximativ 2 mm, sunt tapetate de un epiteliu plat cuboidal, caracteristic ductului colector şi conţine un material granular eozinofilic proteinos. Glomerulii sunt în număr scăzut, micşoraţi şi hialinizaţi; se asociază fibroză periglomerulară şi fibroză interstiţială. Tubii sunt atrofiaţi cu arii de dilataţie şi îngroşare a membranei bazale; modificările tubulare sunt de amploare mult mai mare decât cele glomerulare, de aceea afecţiunea a fost încadrată în cadrul nefritelor interstiţiale familiale.

Microscopia electronică evidenţiază îngroşarea membranei bazale tubulare, împărţirea ei în lamele fine şi groase suferind, în final, dezintegrare şi colaps. Producţia de colagen IV este alterată, modificările fiind similare cu cele din sindromul Alport, ceea ce sugerează o tulburare de dezvoltare a membranelor bazale şi în NJF.

e. Evoluţie. Tratament

Deşi cele 2 afecţiuni au vârste diferite de debut, în ambele deteriorarea funcţiei renale este rapidă, ajungându-se în uremie după circa 4 ani de la debut. Transplantul poate fi efectuat cu succes, neînregistrându-se recurenţa bolii pe grefă.

E. TULBURĂRI DE DEZVOLTARE

1. RINICHIUL SPONGIOS MEDULAR (RSM)

a. Generalităţi

RSM se caracterizează prin dilatarea ductelor colectoare din medulara internă, ceea ce conferă un aspect spongios al rinichiului. Este o afecţiune congenitală; apare cu frecvenţă egală pe sexe. Uneori se poate asocia cu alte sindroame congenitale, cum ar fi hemihipertrofia congenitală.

b. Diagnostic pozitiv

Diagnosticul RSM se face pe UIV, care evidenţiază aspectul caracteristic de "buchet de flori" dat de ductele colectoare dilatate care se umplu cu substanţa de contrast.

c. Clinic

Debutul bolii este în decada 4-5 cu colică renală secundară litiazei, hematurie macroscopică sau cu infecţie. Nefrocalcinoza apare la jumătate din bolnavi. Nu este afectat alt organ. Majoritatea calculilor sunt calcici. Aproape toţi pacienţii prezintă hipercalciurie. Proteinuria este sub 500 mg/zi. Funcţia renală este normală, cu excepţia defectelor de concentrare urinară şi a acidozei tubulare distale.

d. Anatomie patologică

Macroscopic, rinichii sunt de formă, aspect şi dimensiuni normale; pe secţiune apare dilataţia ductelor colectoare din medulara internă şi porţiunea papilară, cu calcificări intraductale în jumătate din cazuri.

e. Evoluţie. Tratament

În absenţa complicaţiilor, boala evoluează rar către IRC. Tratamentul constă în prevenirea formării calculilor, infecţiei şi a hemoragiei. La bolnavii cu hipercalciurie se pot administra diuretice tiazidice pentru a preveni formarea calculilor.

2. RINICHIUL MULTICHISTIC CONGENITAL (RMC)

a. Generalităţi

RMC este a afecţiune displazică care determină transformarea unuia dintre rinichi

într-o masă chistică displazică nefuncţională nonreniformă. Foarte rar este bilaterală şi în acest caz este fatală în maximum 2 luni. Nu s-a identificat nici un factor ereditar.

b. Diagnostic pozitiv

Ecografia evidenţiază în săptămânile 21-35 de gestaţie chisturile renale, care cresc până la naştere. Sinusul renal nu este vizibil. Diagnosticul diferenţial se face cu tumoră Wilms, nefrom mezoblastic, hamartom renal, cistoame multiloculare, hidronefroză obstructivă.

c. Clinic

La nou născutul asimptomatic diagnosticul se pune prin palparea unei mase abdominale nedureroase, mobile. Nefromegalia importantă este simptomatică prin complicaţiile mecanice şi se poate însoţi de greaţă şi vărsături; sumarul de urină este normal.

La cei cu RMC unilateral, rinichiul opus poate fi şi el anormal: hidronefroză secundar obstrucţiei joncţiunii ureteropelvice sau stenozei de ureter proximal, ectopie ureterală, duplicaţie ureterală, reflux vezicoureteral. Frecvent apare afectare extrarenală, cel mai frecvent atrezie esofagiană cu fistulă traheoesofagiană.

Ocazional, RMC este diagnosticat la vârsta adultă; această formă predomină la bărbaţi. Poate fi asimptomatică sau se manifestă cu dureri abdominale şi infecţii urinare, HTA şi calcificări renale. Se poate transforma malign sau se poate asocia cu alte neoplazii: carcinom celular renal, tumori mezoteliale, tumoră Wilms.

d. Anatomie patologică

Rinichiul nu are aspect reniform, ci de "ciorchine de strugure". Pelvisul poate fi fibros, stenozat sau total absent, cu absenţa orificiului ureterovezical ipsilateral şi a hemitrigonului vezical. Artera renală este absentă, miniaturizată sau în poziţie anormală.

Microscopic, ţesut conjunctiv dens şi fibre musculare netede înconjoară numeroase chisturi pline cu lichid limpede. Glomerulii sunt primitivi, mici, hialinizaţi, cu vascularizaţie slabă. Glomerulii şi structurile tubulare imature nu sunt conectate cu ductele primitive.

Din punct de vedere patogenic există o alterare a relaţiei dintre dezvoltarea sistemului colector şi a blastomului metanefric mezenchimal, fiind deci alterată nefrogeneza normală.

e. Evoluţie. Tratament

Tratamentul este conservator întrucât involuţia masei chistice este regula. În caz de insuficienţă respiratorie, HTA sau dureri la nou născut, se impune nefrectomie.

F. BOALA POLICHISTICĂ RENALĂ DOBÂNDITĂ (BPRD)

1. Generalităţi

BPRD este definită de prezenţa a mai mult de 5 chisturi/rinichi. Au fost observate pentru prima dată la pacienţii hemodializaţi; chisturile renale dobândite au fost ulterior notate şi la bolnavii trataţi prin dializă peritoneală. Transformarea multichistică a rinichilor apare în 10% din cazuri după 2 ani de dializă, incidenţa depăşind 80% după 5 ani de HD.

BPRD se întâlneşte la pacienţii cu IRC (creatininemie > 2mg%) în absenţa bolii polichistice genetice. Numărul şi dimensiunile chisturilor cresc cu durata azotemiei, ceea ce face ca forma dobândită a BPR să fie mai frecventă în nefropatiile tubulointerstiţiale bacteriene nespecifice. Chisturile renale dobândite au fost observate şi la pacienţii cu nefropatie analgetică şi nefrolitiază, probabil secundar dezorganizării structurilor medulare şi obstrucţiei tubulare. De asemenea, chisturile sunt mai frecvente la bolnavii cu proteinurie mare.

BPRD este mai frecventă la bărbaţi decât la femei.

2. Patogenie

Patogenia BPRD este plurifactorială:

- pierderea progresivă a nefronilor şi hipertrofie compensatorie;
- hipertrofia şi hiperplazia celulelor epiteliale;
- creşterea cantităţii de factori "renotropi";
- cicatrici interstiţiale care obstruează tubii renali;
- formarea de cilindri ciroşi intratubular;
- formarea matricii calculilor care conţin cantităţi mari de β_2m sau/şi cristale de oxalat cu acelaşi efect obstructiv tubular;
- ischemie secundară sclerozei vasculare.

3. Anatomie patologică

De regulă, rinichii sunt mici datorită sclerozei renale progresive; rareori BPRD evoluează cu nefromegalie.

Chisturile dobândite sunt prezente predominant în corticală, dar există şi în medulară. Diametrul variază de la câţiva milimetri la câţiva centrimetri. Chisturile sunt pline cu lichid clar şi, ocazional, cu material proteinos cu sau fără cristale birefringente de oxalat. Pot comunica sau nu. Lichidul din chisturi se aseamănă din punct de vedere al compoziţiei cu fluidul din tubii proximali. Chisturile sunt căptuşite de un epiteliu cuboidal sau columnar; aceste celule epiteliale pot suferi hiperplazie focală papilară şi proiecţia în microlumenul chistului.

Transformarea carcinomatoasă este mai frecventă ca la indivizii sănătoşi.

4. Clinic

- **Sângerare**
  - hematurie macroscopică prin sângerare în tractul urinar;
  - hemoragie intrachistică cu dureri lombare;
  - hematurie subcapsulară;
  - hemoragie retroperitoneală cu şoc hemoragic.

Tendinţa la hemoragii este determinată de diateza hemoragică a uremicului şi de heparinizarea intradialitică. În cazul sângerărilor masive se impune nefrectomia.

- **Infecţii**
  - ITU;
  - infectarea chisturilor cu formarea de abcese.
- **Poliglobulia** poate apărea la pacienţi aflaţi în tratament cu eritropoietină.
- Complicaţia cea mai severă este **transformarea în adenocarcinom**, uneori bilateral.

5. Paraclinic: se preferă tomografia computerizată.

6. Tratament

La iniţierea tratamentului prin HD se recomandă efectuarea unui examen CT pentru suspiciunea de BPRD la toţi pacienţii uremici la care durata azotemiei a fost mai lungă de 5 ani.

CT este recomandată la toţi bolnavii care fac dializă de mai mult de 3 ani.

Pacienţii dializaţi care prezintă anemie severă inexplicabilă, eritrocitoză sau hematurie masivă vor fi investigaţi cu suspiciunea de BPRD sau carcinom renal.

Unele complicaţii severe. mai ales hemoragia retroperitoneală, pot impune nefectomia sau infarctizarea renală controlată transcateter arterial.

În cazul chisturilor mari sau cu suspiciune de malignizare se practică aspiraţia percutană şi examinarea citologică a lichidului chistic.

Bibliografie

- *Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, ed 5, WB Saunders, Philadelphia, 1996*
- *Ciocâlteu Al: Boala polichistică renală - actualităţi. Infomedica 4(166), 1995*
- *Edelman CM: Pediatric Kidney Disease, ed 2, Little, Brown and Company, Boston, 1992*
- *Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994*
- *Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby - Year Book, 1995*
- *Massry S, Glassock R: Textbook of nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995*
- *Watson ML: Clinical developments in polycystic kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation 5, 1996*

capitolul 11

RINICHIUL ÎN SARCINĂ

Dan Georgescu, Alexandru Ciocâlteu, Daniela Ciortea

Consultul nefrologic în sarcină poate fi solicitat în următoarele situaţii:

- pentru a se aprecia oportunitatea concepţiei sau a continuării sarcinii la o bolnavă cu o afecţiune renală;
- în cazul unei sarcini la o gravidă cu transplant renal;
- în cazul unei sarcini care se complică cu hipertensiune arterială;
- în cazul unei infecţii urinare cu localizare şi severitate variabile;
- în cazul apariţiei edemelor;
- pentru a fi elucidate cauzele unor modificări ale sumarului de urină (proteinurie, leucociturie etc);
- pentru hipertensiune arterială în timpul naşterii.

A. MODIFICARI ALE TRACTULUI URINAR ŞI ALE FUNCŢIEI RENALE ÎN SARCINA

1. Anatomice

a. Nefromegalie (Gmedie > 300 g); creştere a dimensiunilor cu 1cm; dispare după naştere.

b. Dilatația calicelor, a pelvisului şi ureterelor, predominant pe dreapta.

Aceste modificări anatomice au o explicaţie **hormonală** - estrogen - progestativă - şi **obstructivă**, cu creşterea presiunii intraureterale (sindrom de distensie al trim. III - cu hidronefroză). Este obligatoriu ca aceste modificări să dispară după naştere. Ele explică:

- infecţia urinară, de la bacteriuria asimptomatică la pielonefrita acută toxică;
- refluxul vezico-ureteral.

2. Hemodinamice

a. Creşterea RFG cu mai mult de jumătate din valoarea normală este evidentă din a 4-a săptămână de sarcină. Determinările clearance-urilor se fac cu dificultate, fiind frecvente erorile de spaţiu mort, dilatarea tractului urinar prin decubitusul prelungit al gravidei.

(1) Cauze ale creşterii filtratului glomerular în sarcină sunt:

- creşterea debitului cardiac;
- creşterea volumului intra- şi extracelular;
- scăderea albuminemiei din sarcină - produce o diminuare a osmolarităţii plasmatice şi, secundar, creşterea filtratului glomerular;
- creşterea nivelului seric de aldosteron, deoxicorticosteron, progesteron, lactogen placentar, gonadotrofina corionică.

(2) Consecinţele creşterii filtrării glomerulare sunt:

- scade nivelul creatininemiei şi uremiei (valori medii creatinină serică 0,7 mg/dl; uree serică 15-20 mg/dl; o creatininemie > 0,8mg /dl la o gravidă este patologică!);
- glicozurie, aminoacidurie, vitaminurie hidrosolubilă crescute;
- albuminurie - se acceptă ca normal < 500mg/24h.

b. Funcţia renală tubulară

(1) Creşterea clearance-ului acidului uric (N = 6-12ml/minut; în sarcină ajunge la 12-20ml/minut) cu uricemie normală sau scăzută cu 1/4 din valoarea normală (valori medii 3 mg/dl); producţia de acid uric nu este alterată, doar uricozuria creşte. **Cauza** este creşterea excreţiei tubulare.

(2) Creşterea glicozuriei (N < 100mg/zi) ajungând, de regulă, la valori în jurul cifrei de 1g/24h. Se normalizează la o săptămână după naştere. **Cauze** - creşterea încărcăturii filtrate şi lezarea reabsorbţiei la nivel distal. Hiperuricemia precede frecvent creşterea creatinemiei; este un indicator fidel al severităţii bolii şi se corelează fidel cu leziunile histologice şi cu prognosticul fetal.

Consecinţe ale glicozuriei:

- scăderea glicemiei la gravidele cu metabolism border-line al hidraţilor de carbon;
- făt denutrit;
- pierdere ponderală a mamei.

(3) Creşterea aminoaciduriei - poate atinge 2g/24h.

- **Dozarea histidinuriei** este test-diagnostic: lipsa ei anunţă preeclampsia.
- Glicina, histidina, treonina, serina, alanina cresc treptat şi progresiv.
- Lizina, cistina, taurina, tiroxina, fenilalanina, valina, leucina cresc în trimestrul I şi scad spre trimestrul III.
- Asparagina, acidul glutamic, arginina nu se elimină urinar.

c. Echilibrul acido-bazic:

- În sarcină are loc o **scădere a ionilor de hidrogen** cu 2-4 mmol/l, astfel că pH-ul arterial mediu are valori de 7,42-7,44. **Cauza** - hiperventilaţie prin progesteron, cu scăderea PCO_2 - de la media normală de 39 mmHg la 31 mmHg în sarcină.
- **Bicarbonatemia** scade cu 4 mEq/l (deci valori de 18-22 mEq/l pot fi considerate normale).
- **Capacitatea de acidifiere** a urinei este normală sau crescută.
- **pH-ul urinar** scade, dar cel sanguin nu scade sub 7,40 datorită regenerării bicarbonatate intense.

Concluzii

- capacitate renală supranormală de a elimina ionii de H^+;
- PCO_2 şi bicarbonatemia scad, deci o acidoză instalată brusc e greu suportată de gravide.

d. Kaliuria

Ne-am aştepta la o creştere a kaliurezei, dar ea nu se produce în primul rând din cauza reţinerii a circa 350 mEq K în spaţiul fetal. Se observă un proces de **conservare a K** probabil datorită progesteronului. Diureticele care economisesc potasiu se vor administra cu prudenţă în sarcină.

e. Osmoreglarea

- Presiunea osmotică (p_{osm}) scade din săptămâna 5 până în săptămâna 10, când devine semnificativă (valoarea poate fi mai mică cu până la 10 mOsm/kg) şi se datorează **scăderii ureei sanguine** (cu până la 1,5 mOsm) şi **hiponatremiei.**
- **Cauza** scăderii osmolarităţii plasmatice este **discrinia de sarcină** care este responsabilă de inhibiţia excreţiei apei. În anii '70 se considera că gravidele reţin apă şi sare, recomandându-li-se dietă hiposodată şi diuretice. În anii '80 gravidele erau considerate ca pierzătoare de NaCl şi li se recomanda dietă normo-hipersodată pentru a preveni preeclampsia. Azi se recomandă gravidelor un **regim alimentar normosodat**.
- În timpul sarcinii câştigul ponderal este, în mod normal, de peste 12 kg la primipare şi 11 kg la multipare (circa 9,5 kg după săptămâna 20) în absenţa edemelor. Dar 15% dintre gravide instalează edeme, iar greutatea câştigată depăşeşte 15 kg.
- **Apa totală** creşte cu circa 7,5 l prin expansiune a volumului extracelular şi hemodiluţie.
- Din cei 7,5 l câştigaţi, 2,5 l se distribuie **interstiţial** prin scăderea albuminei, sub acţiunea aldosteronului, datorită modificării hidrofiliei ţesuturilor (modificarea MPZ). Acest lichid câştigat răspunde foarte slab la diuretice şi la restricţiile de dietă.

Factori care influenţează excreţia Na în sarcină

↑ Excreţia Na^+	↓ Excreţia Na^+
↑ marcată a RFG; ↑ progesteron, vasopresină; ?↑ PGE şi PGI; ?„Hormonii natriuretici": Peptide atriale; Factori digoxin-like; Dopamina; ↓ Albumina plasmatică; ↓ Presiunea oncotică post-glomerulară; ↓ Rezistenţa vasculară.	**Modificări hormonale:** ↑ aldosteron; ↑ estrogeni; ↑ alţi steroizi (DOC, cortizon); ?↑ prolactină ?↑ somatotropina corionică; ?↑ renina - angiotensina **Factori fizici:** ?↑ fracţia filtrată şi efectele ei asupra presiunii oncotice post-glomerulare; ↑ presiunea ureterală.

● **Factori de creştere a natriurezei**

- **creşterea FG** - cantitatea de Na filtrat suplimentar zilnic este de 5000-10 000 mEq; la nivelul tubilor, în sarcină se produce reabsorbţie crescută a Na prin creşterea Na-K-ATPazei microzomale.
- **progesteronul** inhibă efectul de reţinere a Na produs de mineralocorticoizi.
- **scăderea albuminei** - ar trebui să crească natriureaza.
- **rezistenţa vasculară renală** crescută.

● **Factori antinatriuretici**

- **modificări hormonale:** aldosteron, DOC, estrogeni, renină + angiotensină.
- **factori fizici:** poziţie, presiune ureterală.

f. Tensiunea arterială în sarcină

● Scade în primele luni de sarcină cu 10-20 mmHg, crescând uşor înainte de naştere.

Cauza - scăderea rezistenţei vasculare periferice.

La administrarea de AGT II - se constată că vasele sunt refractare (răspund doar dacă, anterior, s-a administrat o soluţie salină).

● Administrarea de norepinefrină i.v.

- negravide - TA creşte prin **vasoconstricţie**
- gravide - TA creşte prin **debit cardiac crescut.**

B. NEFROPATIA ŞI SARCINA

● Creşterea filtratului glomerular agravează prin scleroză o nefropatie preexistentă.

● Pentru a diagnostica o nefropatie preexistentă este necesar să fie cunoscute modificările fiziologice care însoţesc sarcina (proteinurie, leucociturie).

● Nu se pot efectua investigaţii radiologice, iar examenul ecografic nu oferă date semnificative mai ales în glomerulopatii cronice fără IRC. Puncţia-biopsie renală se poate face până în a 32-a săptămână.

● De regulă se recomandă întreruperea cursului sarcinii când există certitudinea unei nefropatii preexistente.

● Cea mai severă complicaţie este HTA.

● **Tratament** - este similar cu al celorlalte forme de HTA, cu excepţia faptului că supraîncărcarea volemică are o pondere mai importantă în patogenie; poate impune restricţie salină sau utilizare judicioasă a diureticelor.

● Sarcina la o bolnavă cu nefropatie preexistentă implică un risc crescut de preeclampsie; diagnosticul este dificil, deoarece:

- proteinuria poate fi crescută doar de afectarea glomerulară;
- acidul uric creşte prin scăderea RFG.

În aceste situaţii **hiperreflexia** constituie un semn clinic important deoarece nu apare în absenţa preeclampsiei. Toate celelalte semne ale preeclampsiei sunt tardive şi nu trebuie aşteptată apariţia lor pentru inducerea travaliului.

● Insuficienţa renală severă contraindică folosirea sulfatului de Mg; se va utiliza un alt anticonvulsivant.

C. INFECŢIA URINARA ŞI SARCINA

● **Bacteriuria asimptomatică (BA)** este găsită la 4-7% din gravide (incidenţa scade sub 2% dacă se recoltează urina prin puncţie suprapubiană) şi la 17% dintre ele imediat în postpartum. BA se asociază cu anemie, HTA, naştere prematură. Este una din puţinele situaţii în care bacteriuria asimptomatică necesită instituirea antibioterapiei pentru a preveni **pielonefrita acută antepartum;** se preferă **terapie continuă până la naştere.**

● **Infecţie simptomatică** 1-2% (redusă la 0,5% dacă tratăm infecţia asimptomatică);

● **PNA** - evoluţie gravă, cu repercusiuni materne şi fetale;

● **Terapia** se face cu Ampicilină, Cefalosporină, Carbenicilină +/- aminoglicozid.

D. INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ

1. Incidenţă

0,01% din sarcini se complică cu IRA; 2% din IRA sunt secundare complicaţiilor sarcinii. 10-30% din necrozele corticale apar la gravide.

Cazurile cele mai frecvente şi cu evoluţie adesea nefavorabilă sunt cele care apar în avortul septic cu CID, postpartum cu sepsis şi CID sau pe leziuni preexistente de nefroscleroză.

2. Sunt descrise **2 tipuri** de IRA specifice sarcinii:

a. IRA asociată cu necroză hepatică - apare în trimestrul III sau puerperal.

● **Debut** ca o HVA; deseori simptomatologia este etichetată drept disgravidie.

● **Datele de laborator** indică CID, inclusiv scăderea antitrombinei III.

● **Tabloul clinic** este asemănător unui sindrom Reye al adultului provocat de stress-ul metabolic al sarcinii.

● **Evoluţia** este gravă, dar bolnavele care supravieţuiesc pot să mai nască de câteva ori fără a repeta episodul.

● **Histopatologic** se evidenţiază micropicături lipidice în hepatocite şi vacuolizare grasă intratubulară renală.

● **Cauza** acestui tip de IRA de ultim trimestru este, probabil, asemănătoare celei din sindromul hepatorenal, **tulburările hemodinamice** fiind primum movens.

b. IRA idiopatică post-partum (nefroscleroza malignă postpartum, sindrom hemolitic-uremic postpartum) evoluează ca un sindrom hemolitic-uremic al adultului, cu prognostic rezervat şi exitus prin hemoragii cerebrale. Evoluţie frecventă spre IRC. Relativ frecvent se însoţeşte de HTA malignă, care impune nefrectomie bilaterală.

c. Alte cauze - administrare de soluţie salină intraamniotic, embolie amniotică, infecţii cu Clostridium welchii, alte boli.

3.Tratament - hemodializa este de preferat terapiei convenţionale.

E. HTA ŞI SARCINA

1. HTA în sarcină - definiţie = orice creştere a TA sistolice cu peste 30 mmHg sau a TA diastolice cu peste 15 mmHg. Valori tensionale peste 125/75 mmHg în primul trimestru de sarcină comportă un prognostic fetal rezervat.

O TA peste 140/85 mmHg în trimestrul III este patologică.

Hipertensiunea arterială este o cauză semnificativă de deces mamă-făt.

2. Clasificarea HTA în sarcină

a. Preeclampsia-eclampsia

b. HTA cronică

c. HTA cronică cu preeclampsie supraadăugată

d. HTA tranzitorie

3. Preeclampsia

Instalarea bruscă a **HTA,** concomitent cu **proteinurie, edeme, tulburări de coagulare şi tulburări hepatice** la nulipare, **după săptămâna 20,** sugerează preeclampsia.

HTA instalată în trimestrul I - semn patognomonic pentru mola hidratiformă.
Hiperreflexia - semn clinic important.
Evoluţie (progresivă) cu convulsii = ECLAMPSIA

● **HTA de novo** pusă în evidenţă la o gravidă în trimestrul III anunţă preeclampsia, chiar în absenţa celorlalte semne. Gravidele cu TAS > 140 mmHg şi proteinurie minimă fac mai frecvent preeclampsie. Mortalitatea maternă este de circa 30%; cauza obişnuită de deces o reprezintă hemoragia cerebrală. Preeclampsie fac 5-10‰ din gravide; **incidenţă crescută** la primipare şi:

- sarcina gemelară;
- DZ;
- nefropatie preexistentă;
- HTA preexistentă;
- alfa talasemie;
- incompatibilitate Rh;
- mola hidatiformă;
- vârste extreme;
- istoric familial de preeclampsie.

4. Fiziopatologia preeclampsiei

● Gravidele cu valori ale TA diastolice > 70 mmHg în trimestrul I devin frecvent hipertensive în trimestrul III. Tensiunea arterială se normalizează postpartum; la < 20% dintre gravide poate persista/accentua **(eclampsia postpartum).**

● Administrarea de **bromergocriptină** (Parlodel) - medicament folosit în mod obişnuit pentru suprimarea lactaţiei - a dus la dispariţia HTA accelerate postpartum.

● HTA poate surveni în postpartum şi la gravide normotensive, situaţie în care TA se normalizează după 6 luni. HTA are caracter labil din cauza răspunsului variabil al vaselor la acţiunea sistemului renină-angiotensină (AGT II).

● **Mecanismul** prin care se produce afectare tisulară în preeclamsie este **vasoconstricţia intensă.** Sarcina normală se caracterizează printr-o rezistenţă la efectul vasopresor al angiotensinei. Această rezistenţă este abolită în preeclampsie. Studiile asupra patogeniei preeclampsiei au incriminat, pe rând, catecolaminele, prostaglandinele, prolactina.

● Acţiunea presoare a **norepinefrinei** creşte în preeclampsie, dar catecolaminele serice sunt în cantitate < N în preeclampsie.

● **Cantitatea de prostaglandine** creşte pentru a contrabalansa acţiunea vasoconstrictoare a AGT II, ceea ce sugerează instalarea preeclampsiei datorită lipsei prostaglandinelor.

● Studiile au demonstrat o producţie placentară de **prostaciclină** scăzută şi **tromboxan** crescut. Rezistenţa la angiotensină şi vasodilataţia din sarcină s-ar datora producţiei crescute de prostaciclină de către celulele vasculare endoteliale. În preeclampsie - rata producţiei de PGI_2 scade în favoarea TxA_2, cu vasoconstricţie consecutivă.

Este cert că **aspirina** scade riscul preeclampsiei şi răspunsul la injectarea de AGT II.

● **Prolactina** ar inhiba efectul presor al substanţelor circulante, dar nivelul ei sanguin este normal.

Alte studii au oferit date contradictorii privitoare la patogenia preeclampsiei:

- plasma de la preeclamptice are efecte presoare la negravide;
- ar exista un factor seric toxic celular endotelial şi care creşte activitatea mitogenă a fibroblaştilor;
- implicarea peptidului natriuretric atrial (FNA);
- pompele de membrană şi inhibitorii lor - cât sunt de implicate ?

5. Defecte de coagulare şi anormalităţi hepatice

● Preeclampsia prezintă **semne paraclinice** de CID, cu scăderea antitrombinei III şi a numărului de trombocite.

● **Sideremia** şi **carboxihemoglobina** sunt **crescute**, ceea ce distinge preeclampsia de alte forme de HTA.

● Uneori HTA e discretă şi predomină tulburările de coagulare.

● **Cauza** leziunilor ar fi prezenţa de fibrină şi de material fibrin-like în rinichi.
● Trombocitele sunt prezente şi după incident în rinichii gravidelor cu preeclampsie.
● **Hepatic** se remarcă creşterea moderată a TGO şi LDH.
● Este descrisă **forma HELLP** a preeclampsiei (predominant hepatică):
- hemoliză;
- enzime hepatice crescute;
- plachete scăzute.

Este o formă gravă, care impune întreruperea rapidă a sarcinii cu dispariţia simptomelor în 2-7 zile de la golirea uterului.

6. Na, volemia şi funcţia cardiacă

● **Natriureza** scade brutal, dar există şi forma denumită „dry preeclampsia".
● Chiar când există edeme nu apare hemodiluţie.
● **Debitul cardiac** şi **presiunea venoasă centrală** sunt **scăzute** şi evoluează invers faţă de severitatea bolii. **Perfuzia placentei scade**: diureticele nu se recomandă în preeclampsie.
● Rolul **mineralocorticoizilor** este redus. **Aldosteronul seric** are valori scăzute.
● **Progesteronul** în exces este convertit în DOCA în ţesuturi extrarenale; nivelul enzimei ce face această conversie este crescut la gravide şi foarte crescut în preeclampsie.
● Există o corelaţie între dieta săracă în calciu şi apariţia HTA. **Creşterea aportului de calciu** a dus frecvent la normalizarea valorilor TA. De menţionat că femeile gravide hipertensive prezintă **hipercalciurie.**

7. Rinichiul în preeclampsie

● Leziunile histopatologice sunt denumite generic **„endotelioza glomerulară".**
● **Glomerulii** sunt mari, umflaţi, fără hipercelularitate, prin edematierea celulelor intracapilare - mai ales endoteliale, dar şi mezangiale - care blochează lumenul capilar, dând senzaţie de glomerul fără sânge.
● Uneori această mărire de volum a mezangiului şi endoteliului herniază în prima porţiune a TCP („poutting"): alteori expansiunea mezangiului se face între celulele endoteliale şi membrana bazală şi creează iluzia de dublu contur („linie de tramvai").
● Frecvent sunt evidenţiate **tromboze, material fibrin-like, crescenturi epiteliale**.
● Toate aceste modificări morfologice (endotelioza glomerulară) se suprapun unor leziuni tubulare sau glomerulare preexistente.

8. Diagnostic paraclinic

- creatinină plasmatică şi acid uric seric crescut;
- hematocrit crescut (hemoconcentraţie);
- trombocitopenie, CID;
- transaminaze crescute;
- anemie hemolitică microangiopatică;
- IR, ascită, insuficienţă cardiacă.
- Examenul fundului de ochi - îngustarea arteriolară segmentală cu accentuarea reflexului; hemoragii şi exudate rare; edem retinian; se poate produce dezlipire de retină, cu reataşare după tratament cu diuretice şi control TA.

9. Tratament

Tratamentul medicamentos trebuie instituit de urgenţă, dar indicaţiile unor scheme terapeutice sunt controversate. Recomandarea vasodilatatoarelor şi a diureticelor are efecte extrem de discutabile. Trebuie tratată HTA? De la ce valoare? Dăm sau nu sulfat de magneziu?

a. Profilaxia preeclampsiei

● Eficienţa diureticelor - chiar în prezenţa edemelor - este cvasinulă. Singurul lor „beneficiu" este reprezentat de efectele secundare (! mai ales la făt).
● Care ar fi eficienţa terapiei antihipertensive? HTA nu este responsabilă de CID, tulburările hepatice şi tulburările renale din preeclampsie.
● Astăzi pentru **prevenirea preeclampsiei** se recomandă:
- aspirină 60-100 mg/zi;
- suplimentarea aportului de Ca în alimentaţie (2 g/zi p.o.).

● **Bromocriptina - mesilat** - derivat de ergotamină care acţionează pe receptorii SNC, CV, ca agonist al dopaminei; efectul benefic este dependent de producţia de prolactină.

Efecte - inhibă secreţia de prolactină şi suprimă lactaţia;
- folosită şi în Parkinson, acromegalie, mastalgie, sindrom premenstrual.

Efecte adverse - vărsături, hipoTA ortostatică, cefalee, congestie nazală, uscăciunea gurii, constipaţie, diaree, halucinaţii.

Doze - pentru prevenirea lactaţiei puerperale: 2,5 mg x 2/zi - 14 zile.
- în alte situaţii 1,25 mg seara, apoi 2,5 mg seara următoare cu creştere până la 3/zi şi scădere gradată ulterioară.

Mod de prezentare - Parlodel Sandoz cp a 1; 2,5; 5; 10 mg.

b. Tratament curativ

● **Spitalizarea** este obligatorie chiar şi numai în scop profilactic.

● Este obligatorie **inducerea travaliului.** Dacă sarcina e mică, administrăm antihipertensive şi aşteptăm efectul 24-48 ore după care, în absenţa răspunsului favorabil, inducem travaliul. Este dovedit că la o preeclamptică feţii care au greutatea > 1,5 kg evoluează mai bine extrauterin decât intrauterin.

● În terapia HTA **metildopa** este **antihipertensivul de elecţie** - doze progresiv crescânde până la 3 g/zi.

● **Clonidina** oferă rezultate identice, dar este considerată teratogenă.

● Dintre celelalte antihipertensive menţionăm:

- **beta-blocantele:** atenolol, metoprolol - produc bradicardie, hipoglicemie, slabă rezistenţă a fătului la hipoxie; pindololul ar fi mai eficient şi cu mai puţine efecte adverse.

- **alfa şi beta antagoniştii:** labetalolul ar fi eficient, dar pare să fie implicat în hemoragia retroplacentară.

- **vasodilatatoarele:** hidralazina (200 mg de două ori pe zi) poate fi folosită ca adjuvant în terapia cu metildopa sau cu beta-blocante; posibil responsabilă de trombocitopenie fetală;

- nu există studii semnificative asupra utilizării **blocanţilor de calciu** şi a **minoxidilului;**

- **IEC** - nu se recomandă; sunt implicate în producerea IRA; efecte adverse fetale semnificative - oligohidramnios şi pierderea fătului prin plămâni hipoplastici şi anurie neonatală.

- **diuretice** - doar dacă au luat şi înainte; risc mai mic de reacţii adverse pentru Hidroclorotiazidă 25 mg/zi, mai ales în condiţii de aport alimentar normosodat.

- **blocanţi ganglionari** - sunt contraindicaţi.

● În **urgenţele hipertensive** se recomandă:

(1) hidralazina - este de elecţie, se administrează iniţial 5 mg i.v., apoi 5-10 mg la 20-30 minute. Reacţii adverse: tahicardie, cefalee, trombocitopenie neonatală;

(2) diazoxid - se foloseşte rar, în cazul HTA rezistente la hidralazină; se administrează 30 mg i.v. în bolus (la bolusuri de 300 mg s-au înregistrat colaps şi deces matern). Reacţii adverse: hiperglicemie neonatală şi oprirea travaliului;

(3) labetalolul administrat i.v. tinde să înlocuiască diazoxidul.

(4) nifedipina.

Efectul labetalolului şi nifedipinei nu este potenţat de $MgSO_4$.

În concluzie **NU** se folosesc:
- nitroprusiatul de sodiu;
- ganglioplegicele;
- diureticele;
- IEC.

Nu se va administra nitroprusiat de sodiu.

Administrarea diureticelor se va face pentru a menţine diastolica la valori de 90-105 mmHg.

● În cazul apariţiei **convulsiilor,** acestea trebuie diferenţiate de encefalopatia hipertensivă. Convulsiile impun administrarea de urgenţă a **sulfatului de magneziu** (mecanismul de acţiune = ↑ sinteza de PGI_2); se mai pot folosi diazepam sau **fenitoin.**

● Pentru terapia modificărilor hemodinamice se recomandă cantităţi mici de soluţii perfuzabile (< 100 ml/oră). Se induce travaliul. Utilizarea anticoagulantelor este hazardată, date fiind HTA şi tendinţa la hemoragii cerebrale.

10. Preeclampsia suprapusă în HTA cronică

O gravidă hipertensivă necesită monitorizarea, după săptămâna 20, la 1-2 săptămâni; se urmăresc:

- evoluţia TA;
- proteinuria;
- acidul uric, transaminazele;
- albuminemia.

Se impune, în caz de confirmare, spitalizare şi conduita terapeutică a preeclampsiei.

11. HTA cronică

a. Diagnostic - este HTA decelată înainte de sarcină sau înainte de săptămâna 20.

b. Clinic

- semne de HVS, modificări ale examenului de fund de ochi;
- în absenţa preeclampsiei, femeia cu HTA cronică NU are proteinurie;
- necesită diagnostic diferenţial cu o boală renală preexistentă şi cu feocromocitomul.

12. HTA tranzitorie - se dezvoltă în trimestrul III şi dispare după naştere; nu se însoţeşte de alte semne de preeclampsie; frecvent anunţă HTA persistentă.

Bibliografie

- *Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, ed 5, WB Saunders, Philadelphia, 1996*
- *Chesley LC: Hypertensive Disorders in Pregnacy, Appleton-Century-Crofts, New York, 1978*
- *Ciocâlteu Al: Rinichiul în sarcină. Revista Medicală Română 2, 1995*
- *Davison JM: Dialysis, transplantation, and pregnacy. Am J Kidney Dis 17, 1991*
- *Gillenwater JY, Grayhock JT, Howards SS, Duckett JW: Adult and Pediatric Urology, third edition, Mosby, Year Book, 1996*
- *Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994*
- *Hytten FE, Chamberlain GVP: Clinical Physiology in Obstetrics, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1980*
- *Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby - Year Book, 1995*
- *Katz AI, Davison JM, Hayslett JP: Pregnacy in women with kidney disease. Kidney Int 18, 1980*
- *Lazarus JM, Brenner BM: Acute Renal Failure, ed 3, WB Saunders, Philadelphia, 1993*
- *Maikranz P, Coe FL, Parks J: Nephrolithiasis in pregnacy. Am J Kidney Dis 9, 1987*
- *Massry S, Glassock R: Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, 1995*
- *Seldin DW, Giebisch G: The Kidney, ed 2, Raven Press, New York, 1992*

capitolul 12

RINICHIUL SENIL

Ioan Romoşan, Alexandru Ciocâlteu

A. MODIFICĂRILE ANATOMICE ŞI FUNCŢIONALE ale rinichiului care apar prin îmbătrânire sunt:

1. Scăderea volumului

● Greutatea rinichilor scade de la 250 g (decada a doua) la 180-200 g (decada a opta).

● Diminuă predominant **corticala** secundar diminuării fluxului sanguin; hialinizarea şi colapsul floccusului glomerular se asociază cu obliterarea arteriolei preglomerulare.

● **Medulara** este mai puţin afectată, leziunea scleroasă fiind produsă ca o continuitate între aferentă şi eferentă; fluxul sanguin de supleere este datorat arteriolelor rectae verae care nu se modifică cu vârsta.

● Scleroza afectează anual cca 1% din nefroni după vârsta de 50 ani; în a opta decadă putem întâlni >30% glomeruli sclerozaţi chiar la indivizi aparent sănătoşi. Modificările scleroase descrise nu se datoresc HTA, dar pot fi accelerate şi agravate de prezenţa HTA, a diabetului zaharat etc.

2. Scăderea fluxului sanguin (Cl_{PAH} normal 600 ml/min/1,73 m^2), predominant în corticală, atinge în decada a opta valori sub 300 ml/min/1,73 m^2 şi se însoţeşte de creşterea rezistenţei arteriolare mai ales eferente, ceea ce explică creşterea fracţiei filtrate. Diminuarea debitului cardiac nu explică mărimea scăderii fluxului sanguin renal. Răspunsul la substanţe vasodilatatoare diminuă cu vârsta.

3. Scăderea ratei de filtrare glomerulară se face, după 50 ani, cu 1 ml/min/1,73m^2/an clearance de creatinină în absenţa HTA sau a diabetului zaharat. Ca **mecanisme** se discută excesul de aport proteic, hipertensiunea arterială, dislipidemiile, ateroscleroza.

● **Creatininemia** nu creşte deoarece numărul de NFA este suficient, iar eforturile fizice sunt mai reduse şi masa musculară scade cu vârsta. Scăderea RFG este importantă din punct de vedere practic în următoarele situaţii:

- administrarea de AINS - obişnuită la vârstnici - poate scădea şi mai mult RFG;
- dozarea altor medicamente, mai ales a celor cu potenţial toxic, se va face cu atenţie deosebită;
- se va ţine seama de predispoziţia la leziuni renale toxice şi ischemice a vârstnicului;
- efectuarea urografiei impune hiperhidratare (ceea ce va diminua calitatea filmelor radiologice), iar administrarea antibioticelor nefrotoxice impune deasemenea hiperhidratare (ceea ce va duce la diminuarea concentraţiei lor urinare).

4. Alterarea funcţiilor tubulare

a. Capacitatea de conservare a sodiului prin reabsorbţie tubulară distală este lezată în condiţii de aport redus; **cauze** discutate sunt fibroza interstiţială, creşterea fluxului sanguin medular, scăderea activităţii sistemului renină-angiotensină-aldosteron (concentraţia plasmatică a reninei scade la vârstnici până la valori de 50% din valoarea normală).

● **Cauzele** discutate ale diminuării activităţii sistemului renină-angiotensină-aldosteron sunt:

- scăderea secreţiei de renină;
- lipsa-diminuarea activării reninei;

- accentuarea efectului inhibitor al FNA asupra secreţiei de renină cu **hiperaldosteronism secundar**. Nivelul plasmatic scade cu valori similare reninemiei; probele de „provocare" prin ortostatism, ingestie a 10 mEq Na^+, administrarea de furosemid scot în relief această diminuare a aldosteronemiei. Dieta hiposodată poate diminua nivelul AGT II şi al aldosteronului, scăzând reabsorbţia Na la nivelul tubului distal.

b. Capacitatea de excreţie a Na la indivizii peste 40 ani este scăzută; natriureza este predominant nocturnă. **Cauza** principală este diminuarea RFG; intervenţia FNA este certă - mai ales efectul său „edematos" prin creşterea permeabilităţii capilare - deoarece vârstnicii au valori ale FNA de 3-5 ori mai mari decât cele normale (în pofida scăderii răspunsului receptorilor la FNA).

c. Capacitatea de concentrare a urinei diminuă cu vârsta astfel că, în decada a opta concentraţia maximă nu mai depăşeşte 1025 (sub 900 mOsm). Se discută ca **mecanisme:**

- necorelarea secreţiei de ADH cu osmolaritatea plasmatică;
- lipsa de răspuns al tubilor distali la ADH;
- hipernatremia şi hipovolemia vârstnicului secundare modificării mecanismelor setei.

● Pentru practică este de reţinut că este necesară evitarea medicamentelor care inhibă setea sau sinteza şi acţiunea ADH la nivel tubular (litiu, tranchilizante majore, demeclociclina), iar diureticele osmotice vor fi folosite cu mare atenţie. Bolnavii vârstnici cu tulburări psihice, febrili sau în imposibilitate de a ingera lichide sunt expuşi la hipernatremie cu deshidratare severă, azotemie extrarenală, convulsii, comă, moarte.

d. Capacitatea de diluţie a urinei diminuă cu vârsta, astfel că osmolaritatea urinară nu scade sub 100 mOsm după decada a opta. Se discută rolul scăderii RFG şi al efectului neadecvat al ADH. Lezarea capacităţii de diluţie a urinei se asociază cu tendinţa la hiponatremie a vârstnicului, accentuată grav de administrarea de diuretice, în special de tiazidice. Rata mortalităţii în serviciile de geriatrie este corelată cu hiponatremia de două ori mai frecvent decât la bolnavii cu natremie normală. Hiponatremia se însoţeşte de balonizare celulară cu edem cerebral; simptomatologia evoluează de la apatie, crampe musculare până la convulsii, intricându-se şi fiind greu de diferenţiat de eventualele boli psihice şi neurologice preexistente. Terapia de urgenţă a hiponatremiei evită eventualele sechele neurologice, mai ales mielinoliza centrală pontină.

e. Mecanisme de deteriorare a metabolismului apei - după Palmer/Levi

Inhibiţia eliberării ADH	Inhibiţia acţiunii periferice a ADH	Potenţarea eliberării ADH	Potenţarea acţiunii periferice ADH
Flufenazina	Litiu	Nicotina	Tolbutamida
Haloperidol	Colchicina	Vincristina	Clorpropamida
Prometazina	Vinblastina	Histamina	AINS
Morfina (doze mici)	Demeclociclina	Morfina (doze mari)	
Alcool	Diuretice de ansă	Epinefrina	
Carbamazepina	Metoxifluran	Ciclofosfamida	
Norepinefrina	Acetohexamida	Angiotensina	
Cisplatinum	Propoxifen	Bradichinina	
Clonidina		Clofibrat	
Glucocorticoizi			

f. Balanţa acido-bazică

● Rinichiul senil poate menţine concentraţia HCO_3^- şi H^+ în limite normale, dar se dovedeşte ineficient în eliminarea rapidă a unei încărcături acide acute. Eliminarea ionilor de amoniu este redusă la jumătate comparativ cu cea a tînărului. **Cauza** - scăderea cantităţii şi a calităţii tubilor prin defect intrinsec de eliminare a NH_4^+.

● Excreţia de aciditate titrabilă nu este modificată.

g. Homeostazia potasiului

● **Potasiul total** este scăzut, ca şi cantitatea de K şanjabil, mai ales la sexul feminin, probabil prin lezarea proceselor beta 2 adrenergice care dirijează fluxul K în muşchii scheletici.

Ingestia crescută de K şi administrarea ulterioară de KCl i.v. nu are efect kaliuretic, iar kalemia se menţine ridicată. **Cauza** - scăderea activităţii Na/K-ATPazei din colon şi rinichi.

● **Defectele sistemului renină-angiotensină- aldosteron** sunt cauza incidenţei crescute a tipului IV de acidoză tubulară renală (hipoaldosteronism hiporeninemic). La vârstnici este crescut riscul hiperkalemiei în cazul folosirii medicamentelor care economisesc K (spironolactonă, triamteren, amilorid), a inhibitoarelor sistemului renină- angiotensină-aldosteron (inhibitori ai sintezei PG, IEC).

h. Homeostazia calciului

Scăderea absorbţiei intestinale a Ca este corelată cu deficitul de 1,25 dihidroxicolecalciferol, deficit secundar scăderii activităţii 1alfa hidroxilazei.

i. Homeostazia fosforului

● Scade reabsorbţia tubulară a PO_4^{3-}, dar şi absorbţia intestinală de PO_4^{3}, în pofida creşterii activităţii PTH. **Cauza** - alterări ale colesterolului membranar tubular.

● Administrarea de 1,25-dihidroxicolecalciferol creşte transportul intestinal şi renal al fosfatului; acţiunea este cu atât mai importantă cu cât leziunile stratului lipidic membranar sunt mai importante.

B. BOLILE RENALE LA VÂRSTNICI

1. Bolile vasculare

Boala ateromatoasă renală (BAR) are următoarele manifestări:

- stenoza de arteră renală;
- leziuni ateromatoase ale vaselor intrarenale;
- embolismul colesterolic.

Evoluţia BAR este ocluzia progresivă a arterelor renale majore cu instalarea IRC. Un sindrom de IRC a cărui cauză este aparent inexplicabilă, la un vârstnic, se datoreşte BAR. Utilizarea IEC în terapia HTA unui vârstnic poate reduce semnificativ RFG.

● Diagnosticul de **stenoză de arteră renală** este sugerat de instalarea/agravarea HTA la un vârstnic cu IRC.

● **Embolismul colesterolic** este frecvent după chiurgia aortică, angiografia abdominală, coronariană, carotidiană, mai ales prin abord femural (diagnostic diferenţial cu IRA după substanţe de contrast, mixom atrial stâng, endocardită subacută, poliarterita nodoasă, vasculita alergică). Scăderea RFG după embolismul colesterolic durează 1-4 săptămâni, spre deosebire de IRA prin substanţe de contrast, unde scăderea RFG dispare după 1-4 zile.

2. Glomerulonefrita acută

● Forma cea mai frecvent întâlnită este **GN rapid progresivă**, cu IRC instalată în săptămâni-luni; **microscopic** - glomerulonefrită **crescentică.** Mai mult de 20% au **Ac antiMBG** +/- **hemoragii pulmonare**. Utilizarea corticoterapiei, a imunodepresoarelor are efecte reduse şi trebuie făcută cu prudenţă date fiind multiplele efecte adverse la vârstnici.

● GNAc poststreptococică este secundară streptocociilor cutanate.

● **Sindromul nefrotic** - apare mai ales în GN membranoasă (35%), cea cu leziuni minime (20%), proliferativă (12%), membranoproliferativă (12%), scleroză focală şi segmentară (10%). De regulă suspectăm o **neoplazie** în cazul unui SN la un vârstnic; leziunea **histopatologică** în neoplazii este **GN membranoasă.** Neoplaziile ce evoluează cu SN sunt pulmonare, colonice, rectale, renale, cerebrale, gastrice.

3. Chisturile renale

Necropsiile evidenţiază chisturi renale la mai mult de jumătate din indivizi şi sunt localizate predominant cortical; reprezintă o anormalitate câştigată corelată cu vârsta.

4. Infecţiile tractului urinar

● Frecvenţa crescută a acestor afecţiuni este corelată cu tulburările de dinamică a tractului urinar, prostatism, igienă intimă deficitară, intervenţii chirurgicale pe tractul urinar (şi genital) în antecedente, diminuarea răspunsului imun, coexistenţa unor afecţiuni invalidante etc.

● **Bacteriuria asimptomatică** nu impune terapie, deşi durata de supravieţuire a vârstnicilor cu această manifestare este mai mică decât a celor cu uroculturi sterile; bacteriuria asimptomatică ar reprezenta un **marker** al unui aparat imun deficitar şi al unor leziuni aterosclerotice renale ca expresie a aterosclerozei sistemice.

● **Tulburările de micţiune** - secundare prostatismului, sclerozei de col vezical, lezării musculaturii pelvice, bolilor neurologice, intervenţiilor chirurgicale pe tractul urinar inferior - sunt frecvente şi întreţin ITU.

5. IRA

● **Cauza** cea mai frecventă este IRA prerenală, reversibilă prin tratament adecvat administrat de urgenţă.

● Sensibilitatea particulară a vârstnicului la instalarea unei azotemii extrarenale este corelată cu scăderea RFG, leziunile autoreglării fluxului sanguin renal, diminuarea rezervei funcţionale renale, alterări ale funcţiei tubulare, scăderea debitului cardiac, scăderea exagerată a RFG după diuretice, boala ateromatoasă renală, utilizarea IEC, chirurgia vasculară sau marea chirurgie abdominală.

● **Infecţiile cu germeni Gram negativi** au efect vasoconstrictor renal şi multe din antibioticele folosite în infecţii - mai frecvente la vârstnici - au potenţial nefrotoxic, accentuat de scăderea RFG şi disfuncţiile tubulare.

● **Inhibiţia PG vasodilatatoare renale** este mecanismul de producere/precipitare a IRA la vârstnicii cărora li se administrează AINS.

● **Substanţele de contrast** dau IRA mai ales la vârstnicii deshidrataţi şi cu leziuni renale preexistente.

● IRA de **cauză postrenală este rară**, secundară prostatismului; de regulă bolnavii au grade variabile de IRC acutizată prin episoade pielonefritice. Instituirea precoce a HD scade incidenţa complicaţiilor frecvent mortale: infecţii, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă, hemoragii digestive.

6. IRC

● Cauzele cele mai frecvente: ateroscleroza vaselor renale, diabetul zaharat, glomerulonefrite, uropatii obstructive (prostatism, sindroame aderenţiale, fibroză radică etc.).

● Vârstnicul suportă mult mai greu retenţia azotată şi tulburările hidroelectrolitice care o însoţesc. Valori ale uremiei peste 400 mg% sunt excepţionale, bolnavii devenind comatoşi, de regulă, la valori sub 200 mg%. Frecvent se prezintă pentru complicaţii ale IRC sau agravări ale unor boli preexistente: insuficienţă cardiacă, HTA accelerată, HDS.

● **Creatininemia** este joasă deoarece masa musculară este redusă, discordantă cu uremia, supraestimând rezerva funcţională renală.

● Mijloacele de epurare extrarenală pot fi folosite cu rezultate bune. Se preferă **hemodializa cu bicarbonat.** Bolnavii au mai frecvent probleme de abord vascular, ceea ce impune utilizarea CAPD. Frecvenţa crescută a sindromului depresiv, a tulburărilor psihice atribuite solitudinii impun dializa efectuată în centru.

● **Transplantul renal** dă rezultate similare celor obţinute la adultul tânăr. Supravieţuirea după mai mulţi ani este grevată de bolile vasculare coexistente, frecvenţa crescută a neoplaziilor.

Bibliografie

- *Abrass CK: Glomerulonephritis in the elderly. Am J Nephrology 5, 1985*
- *Anderson S, Brenner B: Effects of aging on the renal glomerulus. Am J Med 80, 1986*
- *Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, ed 5, WB Saunders, Philadelphia, 1996*
- *Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994*
- *Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby - Year Book, 1995*
- *Massry S, Glassock R: Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995*
- *McLachlan M, Guthrie J, Anderson C, Fulker M: Vascular and glomerular changes in the aging kidney. J Pathol 121, 1977*
- *Williams AJ, Nicholl JP, El Nahas AM: Continuous ambulatory peritoneal dialysis and haemodialysis in the elderly. Q J Med 274, 1990*

capitolul 13

LITIAZA URINARĂ

Alexandru Ciocâlteu, Petrişor Geavlete, Constantin Niţoiu

Litiaza urinară este o afecţiune caracterizată prin formarea de concreţiuni în tractul urinar - începând cu tubul urinifer şi terminând cu meatul uretral - în urma precipitării unor substanţe care, în mod normal, se găsesc dizolvate în urină.

Boala litogenă este considerată astăzi o afecţiune modernă, a supraalimentaţiei, a suprasolicitării, a civilizaţiei. Caracterele litiazei s-au modificat considerabil: dacă până la începutul acestui secol calculii cei mai frecvenţi erau calculii vezicali ai adolescentului, formaţi în principal din urat acid de amoniu şi oxalat de calciu, astăzi litiaza vezicală este extrem de rară la vârsta tânără. Este în creştere litiaza calcică. În ţara noastră incidenţa (frecvenţa) litiazei urinare atinge 300-400 cazuri la 100.000 locuitori.

I. CIRCUMSTANŢE DE APARIŢIE

A.VÂRSTA ŞI SEXUL

Datorită particularităţilor genitourinare, sexul feminin este mult mai frecvent afectat de infecţii urinare joase.Cu toate acestea, litogeneza infecţioasă nu este mai frecventă la femei. Infecţiile cu germeni ureazosecretori au în antecedente manevre urologice sau apar pe malformaţii ale tractului urinar şi pe uropatii obstructive dobândite.

B. ALIMENTAŢIA

Abuzul de proteine predispune la litiază urică; abuzul de vegetale la litiază oxalică. Persoanele care consumă lichide în cantitate redusă (oligopoţii) fac mai frecvent litiază urinară datorită concentraţiei crescute a urinii.

C. ANTECEDENTE PERSONALE

1. Mielomul multiplu afectează rinichiul prin depunerea interstiţială de lanţuri uşoare sau, mai rar, datorită hipercalcemiei.

2. Hepatopatiile cronice evoluează destul de frecvent cu litiază oxalică datorită excesului de glucide la bolnavi care deja au tulburări ale metabolismului glucidic.

3. Hiperparatiroidismul - adesea ignorat - produce calcificări ale parenchimului renal (nefrocalcinoza).

4. Numeroase alte afecţiuni pe care le găsim în antecedentele unor bolnavi pot fi factori predispozanţi, favorizanţi ai litiazei urinare - exemplu, leucemii, limfoame, boală ulceroasă, psoriazis etc.

D. ANTECEDENTE HEREDOCOLATERALE

Boala polichistică a rinichilor, boala chistică a medularei, rinichiul cu medulara spongioasă (boala Cacchi- Ricci) au transmitere genetică şi le întâlnim la mai mulţi membri ai familiei bolnavului. Litiaza urinară poate fi întâlnită la mai mulţi membri ai aceleiaşi familii, cauza fiind, mai frecvent, alimentaţia similară decât predispoziţia la boală.

II. PRINCIPALELE SIMPTOME ŞI SEMNE CARE INDICĂ SUFERINŢA APARATULUI URINAR DATORATĂ LITIAZEI URINARE

Vezi capitolul de semiologie

III. ETIOPATOGENIA LITIAZEI URINARE

În litogeneză sunt implicate următoarele substanţe: calciu, fosfor, magneziu, oxalat, acid uric, cistină

A. CALCIUL

1. Generalităţi

Calciul total reprezintă 2% din greutatea corporală:

Aportul zilnic prin dietă este de 500 - 1200 mg. Există un echilibru între absorbţia calciului ingerat şi pierderile prin urină şi transpiraţie.

Eliminarea renală a calciului - la o rată a filtrării glomerulare de aproximativ 100 ml/min şi Ca ultrafiltrabil de circa 54 mg/dl, cantitatea de Ca filtrat zilnic este de 8 g/zi; din aceasta se reabsoarbe 98 - 99% în tubii renali.

Calciuria normală este < 300 mg/zi la bărbaţi şi < 250 mg/zi la femei (cantitate aproximativ egală cu cantitatea de Ca absorbit în intestin).

Reabsorbţia calciului se face:

- 70% în tubii proximali;
- 20% în ramura ascendentă groasă a ansei Henle;
- 5 - 10% în TCD şi tubii conectori;
- < 5% în TC.

Sub 3% din calciul filtrat glomerular apare în urină.

2. Factorii ce influenţează excreţia calciului

a. Hipercalcemia

- creşte fracţia filtrabilă a calciului (prin creşterea Ca ultrafiltrabil şi a Ca ionizat);
- scade rata filtrării glomerulare (prin intermediul PTH care scade coeficientul de ultrafiltrare);
- scade reabsorbţia calciului la toate nivelele.

b. Hipocalcemia

- nu are efect direct asupra excreţiei Ca;
- hipocalcemia din hipoPTH scade cantitatea de Ca filtrată şi excreţia fracţională a Ca;
- dieta crescută în Ca duce la creşterea excreţiei fecale şi urinare a Ca şi invers;
- expansiunea de volum extracelular prin perfuzii saline creşte excreţia urinară a Ca şi Na, iar contracţia de volum extracelular, invers.

c. Echilibrul acidobazic

(1) acidoza metabolică acută sau **cronică** creşte excreţia calciului;

(2) acidoza respiratorie: acelaşi efect ca şi cea metabolică;

(3) alcaloza metabolică scade excreţia Ca.

d. Hormoni

(1) PTH este factorul reglator principal al excreţiei renale de Ca; acţionează prin intermediul sistemului adenilat-ciclază prezent în TCP, tubii drepţi proximali, porţiunea corticală a ramurii ascendente groase a ansei Henle, TCD. Scade rata filtrării glomerulare prin scăderea coeficientului de filtrare al capilarului glomerular şi, ca urmare, scade cantitatea de Ca filtrată şi creşte reabsorbţia tubulară a Ca în toate segmentele de mai sus;

(2) vitamina D produce hipercalciurie prin supresia PTH;

(3) calcitonina creşte reabsorbţia Ca în segmentul medular al ramurii ascendente a ansei Henle;

(4) insulina, **glucagonul**: efect calciuretic;

(5) hormonii tiroidieni cresc excreţia Ca, secundar modificărilor în resorbţia osoasă produsă de aceştia;

(6) corticosteroizii - administrarea cronică determină hipercalciurie prin creşterea resorbţiei osoase;

(7) administrarea de **mineralocorticoizi** creşte calciuria prin creşterea volumului extracelular.

e. Diuretice

(1) diureticele osmotice cresc, în paralel, excreţia de Ca şi Na, în exces faţă de apă, în TCP, ansa Henle, nefronul distal;

(2) tiazidele scad excreţia urinară de calciu prin creşterea reabsorbţiei de Ca la nivelul TCP ca răspuns la contracţia volumului extracelular;

(3) diureticele de ansă scad reabsorbţia de Ca la nivelul ansei Henle, crescând excreţia de Ca şi Na (pot fi folosite în cazurile severe de hipercalcemie).

f. Ioni

(1) magneziu - hipermagneziemia produce hipercalciurie, hipermagneziurie, natriureză prin scăderea reabsorbţiei Ca în ansa Henle şi inhibiţia secreţiei de PTH;

(2) administrarea de **litiu** creşte reabsorbţia Ca.

B. FOSFAŢI

1. Generalităţi

Fosfatul total reprezintă circa 1% din greutatea corporală:

Aportul zilnic prin dietă este de 800-1500 mg (20 mg/kg/zi).

65% din fosfatul din dietă se absoarbe la nivelul duodenului şi jejunului, prin difuziune pasivă şi transport activ dependent de sodiu.

- $1,25(OH)_2D_3$ creşte absorbţia fosfatului în prezenţa calciului;
- PTH creşte absorbţia intestinală a fosfatului;
- creşterea aportului de Ca şi Mg în dietă inhibă absorbţia intestinală a fosfatului.

Eliminarea renală a fosfaţilor - la o rată a filtrării glomerulare de 150 litri/zi şi fosfat ultrafiltrabil de 35 mg/dl, aproximativ 5,25 g/zi se filtrează la nivel glomerular; 80-97% se reabsoarbe în tubii renali şi 3 - 20% se elimină prin urină.

Reabsorbţia fosfaţilor:

- peste 70% în TCP;
- 10% în tubii drepţi proximali;
- 5-10% în TCD;
- 2-3% în TC.

Filtrarea glomerulară - concentraţia fosfaţilor din filtratul glomerular este aproape identică cu cea plasmatică (93-98%).

Filtrabilitatea fosfaţilor scade direct proporţional cu creşterea concentraţiei plasmatice a Ca.

2. Factorii care influenţează excreţia renală a fosfaţilor

a. Dieta

- scăderea fosfaţilor din dietă duce la creşterea fosfaţilor în TCP şi invers; sunt afectate procesele de reabsorbţie Na-independente, în timp ce transportul Na-dependent rămâne nemodificat; aceste efecte sunt independente de PTH.

b. Volumul extracelular

(1) hipervolemia creşte excreţia fosfaţilor prin creşterea cantităţii de fosfaţi filtrate şi prin scăderea reabsorbţiei Na şi H_2O în TCP, ceea ce duce la scăderea concentraţiei luminale a fosfaţilor (reabsorbţia fosfaţilor depinde de concentraţia luminală a fosfaţilor);

(2) hipovolemia duce la scăderea excreţiei de fosfaţi.

c. Echilibrul acidobazic

(1) Dezechilibre acute

- **acidoza respiratorie acută** creşte excreţia fosfaţilor, iar **alcaloza respiratorie acută** invers; efectele sunt independente de PTH, HCO_3^- plasmatic sau luminal, pH plasmatic;
- **acidoza metabolică acută** nu are efect direct pe excreţia fosfaţilor, dar scade efectul fosfaturic al PTH;
- **alcaloza metabolică acută** creşte direct excreţia fosfaţilor, independent de PTH sau concentraţia Ca ionic plasmatic.

(2) Dezechilibre cronice

- **acidoza cronică** scade reabsorbţia fosfaţilor prin scăderea reabsorbţiei dependente de Na, efectul său fiind independent de PTH sau de concentraţia Ca ionic plasmatic;
- **alcaloza cronică** are efect invers.

d. Hormoni

(1) PTH este factorul major de reglare a reabsorbţiei renale a fosfaţilor; scade reabsorbţia fosfaţilor la nivelul TCP prin activarea proteinkinazei C şi creşterea cAMP care induce fosforilarea unei proteine din marginea în perie.

(2) Vitamina D - administrarea cronică de $1,25(OH)_2D_3$ determină fosfaturie, independent de efectele PTH. Locul de acţiune este la nivelul TCP; mecanismul de acţiune este secundar creşterii absorbţiei intestinale (care produce acelaşi răspuns la nivelul TCP ca şi creşterea fosfaţilor în dietă).

Administrarea acută de vitamina D are efecte incomplet cunoscute.

(3) Calcitonina adminstrată i.v. produce hiperfosfaturie tranzitorie prin scăderea Ca ionizat plasmatic care inhibă transportul fosfaţilor în TCP.

(4) Insulina are efect modest antifosfaturic, independent de glicemie sau PTH plasmatic; mecanism de acţiune: creşte intrarea fosfaţilor în celule, ceea ce produce hipofosfatemie care stimulează reabsorbţia fosfaţilor în TCP;

(5) Glucagonul stimulează gluconeogeneza şi creşte fosfatul citosolic, având efect fosfaturic.

(6) Glucoza administrată i.v. are efect fosfaturic, având efect direct pe transportul fosfaţilor la nivelul TCP, dar acţionând şi ca diuretic osmotic.

(7) Hormonii tiroidieni - în tireotoxicoză apare hipofosfaturie prin supresia glandei paratiroide şi hipercalcemie.

e. Diuretice

(1) Manitolul are efect slab de creştere a excreţiei fosfaţilor, chiar la doze mari, prin scăderea reabsorbţiei Na şi apei în TCP;

(2) Tiazidele cresc excreţia fosfaţilor ca urmare a inhibiţiei anhidrazei carbonice care inhibă secreţia ionilor de H^+;

(3) Acetazolamida produce fosfaturie prin inhibarea la nivelul TCP a transportului Na-dependent al HCO_3^- (esenţial pentru menţinerea gradientului sodiului);

(4) Diureticele de ansă produc fosfaturie:

- acidul etacrinic inhibă reabsorbţia fosfaţilor în TCP;
- furosemidul inhibă anhidraza carbonică;

(5) Diureticele economisitoare de potasiu au efecte slabe întrucât locul lor de acţiune este la nivelul tubului distal;

f. Calciul

Hipercalcemia acută are efecte:

- **indirecte:** creşte fosfaţii plasmatici secundar ieşirii fosfaţilor din eritrocite; scade fosfatul filtrabil datorită formării de complexe $Ca_3(PO_4)_2$ - proteinat; scade FPR şi RFG;
- **directe:** creşte reabsorbţia fosfaţilor;
- **hipercalcemia cronică** scade reabsorbţia tubulară a fosfaţilor; hipocalcemia cronică invers;

g. Hipofosfatemia congenitală - boală cu transmitere X - linkată în care se produce o excreţie renală crescută inadecvat faţă de fosfatemie.

C. ACIDUL URIC

1. Biochimie

Acidul uric este un acid organic slab, având un pKa de 5,75 pentru ionizarea atomilor de H^+ în poziţia 9 şi un pKa de 10,3 pentru ionizarea atomilor de H^+ în poziţia 3. Formele ionizate de acid uric formează săruri ca urat monosodic, urat disodic, urat potasic. La pH-ul fiziologic, majoritatea acidului uric se găseşte sub formă de urat monosodic, a cărui solubilitate în soluţie apoasă este de 15 ori mai mare decât a acidului uric. În plasmă, saturaţia apare la o concentraţie a uratului monosodic de circa 7 mg/dl. pH-ul este nu numai determinant al procentului de urat monosodic, dar şi al solubilităţii acidului uric; astfel, într-o urină cu aciditate maximă predomină acidul uric, cu solubilitate minimă. În afară de

pH, solubilitatea acidului uric este determinată şi de alţi cationi: sodiul şi amoniul scad solubilitatea uratului, potasiul şi litiul o cresc; în urină, solubilitatea uratului poate fi crescută de uree.

Acidul uric poate fi dozat fie prin metoda colorimetrică - fosfotungstat, fie prin metoda enzimatică - uricază (acurateţe mai bună).

2. Sinteză

Acidul uric este sintetizat din precursorii purinelor rezultate din turnoverul celular sau din dietă. În plus, acidul uric este sintetizat de novo din glutamină, formiat de glicină şi bicarbonat. Reacţia finală constă în oxidarea hipoxantinei în xantină şi apoi în acid uric de către xantinoxidaza, enzimă de natură hepatică.

Sinteza şi metabolizarea purinelor sunt controlate prin mecanisme complexe de feed back.

La persoanele sănătoase, **aportul mediu de urat din dietă** este de 1200 mg la bărbaţi şi 600 mg la femei. Aproximativ 50-60% din această cantitate este excretată zilnic. Dacă dieta este fără purine, producţia zilnică de urat nu depăşeşte 700 mg. ARN şi ADN din dietă contribuie semnificativ la producţia de acid uric. Proteinele din dietă au o mai mică influenţă asupra excreţiei de urat; o creştere a cantităţii de proteine din dietă cu 50% duce la o creştere doar cu 15% a excreţiei uratice.

3. Eliminare

Aproximativ 75% din uratul excretat zilnic este eliminat prin rinichi; restul trece în tractul gastrointestinal, unde este secretat acidul uric şi unde este degradat de bacterii până la alantoină. În IRC excreţia intestinală de acid uric poate creşte de câteva ori.

Excreţia urinară zilnică de acid uric, la adultul sănătos, este de 425 mg, cu o limită superioară a normalului de 600 mg. La femei, excreţia urinară de urat, la aceeaşi ingestie, este cu 50-100 mg mai puţin. Excreţia urinară de urat mai mare de 800 mg/zi, la persoanele cu dietă fără restricţii, este considerată excesivă.

4. Acidul uric seric - comparativ cu majoritatea mamiferelor, omul are valori ale acidului uric plasmatic foarte mari.

La majoritatea speciilor, uricaza hepatică metabolizează acidul uric până la alantoină, ceea ce duce la valori ale uratului plasmatic mai mici de 0,5 mg/dl. La oameni, valoarea plasmatică este la limita solubilităţii.

La rasa albă, **concentraţia plasmatică a uratului** este de 5 mg/dl - la bărbaţi şi de 4 mg/dl - la femei. **Limita superioară** a acidului uric plasmatic este de 7mg/dl - pentru bărbaţi şi de 6 mg/dl - pentru femei.

Nu există o explicaţie a valorilor crescute ale acidului uric plasmatic. S-ar părea că el are un rol antioxidant, protejând eritrocitele de peroxidare, reducând injuriile celulare produse de oxidanţi şi de radiaţiile ionizante.

5. Transportul renal

Eliminarea urinară a acidului uric implică patru componente: filtrarea glomerulară, reabsorbţia tubulară, secreţia tubulară şi reabsorbţia între sediile secretorii.

a. Filtrarea glomerulară

Uratul este filtrat glomerular aproape în totalitate. Nu se ştie de ce există o heterogenitate în transportul uratului între tubii contorţi proximali superficiali şi cei situaţi profund în corticală.

b. Reabsorbţia tubulară

S-a studiat clearance-ul uratului la adulţi în timpul „încărcării" cu urat şi s-a propus un model din două componente (filtrarea şi reabsorbţia) al transportului renal al uratului. În tubul proximal are loc reabsorbţia pasivă transcelulară şi pericelulară a acidului uric datorită unui gradient chimic favorabil. Există şi un mecanism de reabsorbţie activă, deoarece concentraţia acidului uric din lichidul tubului proximal poate scădea la valori mai mici decât cele din sângele arterial. Transportul acidului uric prin veziculele marginii în perie poate fi stimulat de diferenţa de pH şi gradientul clorului şi al cuprului.

Reabsorbţia acidului uric este inhibată de rata crescută a fluxului urinar, hexozele intraluminale şi de inhibitorii schimburilor anionice.

Deşi reabsorbţia acidului uric este redusă prin expansiunea volumului lichidului extracelular, studii recente au demonstrat că ea are loc independent de transportul sodiului.

c. Secreţia tubulară

Secreţia tubulară de acid uric apare în regiunea convolută a tubului proximal. Captarea activă celulară apare în membrana bazolaterală, generându-se astfel o concentraţie intracelulară crescută de acid uric care favorizează difuziunea pasivă prin membrana celulară luminală în lichidul tubular.

d. Reabsorbţia postsecretorie

A patra componentă a transportului renal de acid uric, reabsorbţia „postsecretorie", a fost demonstrată prin studierea clearance-urilor care au arătat efectul inhibitor al pirazinamidei asupra efectului uricozuric al probenecidului. Această concluzie este justificată de faptul că administrarea simultană a acestor agenţi farmacologici nu afectează clearance-ul renal al nici unuia dintre ei.

6. Modulatorii fiziologici ai excreţiei renale de acid uric

Volumul compartimentului extracelular are o importanţă deosebită asupra excreţiei renale de acid uric. Expansiunea compartimentului extracelular fie cu soluţii izotone, fie cu clorură de sodiu 3%, creşte excreţia de acid uric, probabil prin inhibarea reabsorbţiei sale tubulare sau prin creşterea backleak-ului său peritubular. Aşa cum pirazinamida inhibă răspunsul uricozuric la expansiunea volemică, reabsorbţia tubulară postsecretorie de acid uric este inhibată în timpul infuziei saline. Pe de altă parte, depleţia lichidului extracelular prin diuretice scade excreţia de acid uric cu 47-67%. **Hipovolemia** din cursul deshidratărilor prin diaree (la copii) este urmată de o creştere importantă a concentraţiei serice de acid uric în asociere cu hipernatremie.

Expansiunea compartimentului extracelular este responsabilă de hipouricemia pacienţilor cu sindrom de secreţie inadecvată de ADH. În timpul restricţiei de apă, aceşti pacienţi prezintă o creştere a nivelului seric al acidului uric către valorile normale, iar excreţia fracţionată a sa scade de la 25,4% la 8,2%.

Alterarea excreţiei urinare a acidului uric şi hiperuricemia însoţesc frecvent **acidoza metabolică**; secreţia tubulară a acidului uric este inhibată atât de acidul lactic cât şi de beta-hidroxibutirat.

Alt reglator fiziologic al secreţiei de acid uric este **acidul uric seric**. A fost studiată rata excreţiei uratului înainte şi după administrarea de pirazinamidă, la adulţii la care nivelele serice ale acidului seric erau influenţate de allopurinol.

7. Alterarea excreţiei de acid uric - vezi capitolul de fiziopatologie.

IV. TEORII ALE LITOGENEZEI

A. GENERALITĂŢI

Urina este o soluţie suprasaturată de cristaloizi de origine exogenă (calciu, cistină), endogeni (uree, amoniac) sau exogenă şi endogenă (acid uric, acid oxalic). Cristaloizii sunt menţinuţi în stare de soluţie datorită coloizilor de protecţie (mucoproteine, acid hialuronic) şi a unor factori antiprecipitanţi necoloidali (pirofosfat, vanadiu, peptidul inhibitor Howard). **Ruperea echilibrului între cristaloizi şi coloizi** este un element fundamental în litogeneză.

Cristalizarea substanţelor dizolvate în urină se produce la nivelul **tubului contort distal,** ulterior formându-se **macrocristale prin aglomerare.**

B. TEORIILE LITOGENEZEI

Cristalurie există în orice urină normală; pentru apariţia litiazei macroscopice simptomatice sunt necesare mai multe condiţii. Există peste 150 teorii „complete" ale litogenezei care pot fi clasificate în două mari grupe:

- teoriile care descriu apariţia unui **nucleu litogen** fie în parenchimul renal, fie în celulele papilelor, fie în sistemul limfatic; ajuns în bazinet, acest nucleu va constitui germenele viitorului calcul;
- teoriile care definesc litogeneza ca un proces strict extracelular, desfăşurat în lumenul aparatului urinar. Acest proces are loc în patru etape: mai întâi faza de nucleere, în

Deşi reabsorbţia acidului uric este redusă prin expansiunea volumului lichidului extracelular, studii recente au demonstrat că ea are loc independent de transportul sodiului.

c. Secreţia tubulară

Secreţia tubulară de acid uric apare în regiunea convolută a tubului proximal. Captarea activă celulară apare în membrana bazolaterală, generându-se astfel o concentraţie intracelulară crescută de acid uric care favorizează difuziunea pasivă prin membrana celulară luminală în lichidul tubular.

d. Reabsorbţia postsecretorie

A patra componentă a transportului renal de acid uric, reabsorbţia „postsecretorie", a fost demonstrată prin studierea clearance-urilor care au arătat efectul inhibitor al pirazinamidei asupra efectului uricozuric al probenecidului. Această concluzie este justificată de faptul că administrarea simultană a acestor agenţi farmacologici nu afectează clearance-ul renal al nici unuia dintre ei.

6. Modulatorii fiziologici ai excreţiei renale de acid uric

Volumul compartimentului extracelular are o importanţă deosebită asupra excreţiei renale de acid uric. Expansiunea compartimentului extracelular fie cu soluţii izotone, fie cu clorură de sodiu 3%, creşte excreţia de acid uric, probabil prin inhibarea reabsorbţiei sale tubulare sau prin creşterea backleak-ului său peritubular. Aşa cum pirazinamida inhibă răspunsul uricozuric la expansiunea volemică, reabsorbţia tubulară postsecretorie de acid uric este inhibată în timpul infuziei saline. Pe de altă parte, depleţia lichidului extracelular prin diuretice scade excreţia de acid uric cu 47-67%. **Hipovolemia** din cursul deshidratărilor prin diaree (la copii) este urmată de o creştere importantă a concentraţiei serice de acid uric în asociere cu hipernatremie.

Expansiunea compartimentului extracelular este responsabilă de hipouricemia pacienţilor cu sindrom de secreţie inadecvată de ADH. În timpul restricţiei de apă, aceşti pacienţi prezintă o creştere a nivelului seric al acidului uric către valorile normale, iar excreţia fracţionată a sa scade de la 25,4% la 8,2%.

Alterarea excreţiei urinare a acidului uric şi hiperuricemia însoţesc frecvent **acidoza metabolică**; secreţia tubulară a acidului uric este inhibată atât de acidul lactic cât şi de beta-hidroxibutirat.

Alt reglator fiziologic al secreţiei de acid uric este **acidul uric seric**. A fost studiată rata excreţiei uratului înainte şi după administrarea de pirazinamidă, la adulţii la care nivelele serice ale acidului seric erau influenţate de allopurinol.

7. Alterarea excreţiei de acid uric - vezi capitolul de fiziopatologie.

IV. TEORII ALE LITOGENEZEI

A. GENERALITĂŢI

Urina este o soluţie suprasaturată de cristaloizi de origine exogenă (calciu, cistină), endogeni (uree, amoniac) sau exogenă şi endogenă (acid uric, acid oxalic). Cristaloizii sunt menţinuţi în stare de soluţie datorită coloizilor de protecţie (mucoproteine, acid hialuronic) şi a unor factori antiprecipitanţi necoloidali (pirofosfat, vanadiu, peptidul inhibitor Howard). **Ruperea echilibrului între cristaloizi şi coloizi** este un element fundamental în litogeneză.

Cristalizarea substanţelor dizolvate în urină se produce la nivelul **tubului contort distal,** ulterior formându-se **macrocristale prin aglomerare.**

B. TEORIILE LITOGENEZEI

Cristalurie există în orice urină normală; pentru apariţia litiazei macroscopice simptomatice sunt necesare mai multe condiţii. Există peste 150 teorii „complete" ale litogenezei care pot fi clasificate în două mari grupe:

- teoriile care descriu apariţia unui **nucleu litogen** fie în parenchimul renal, fie în celulele papilelor, fie în sistemul limfatic; ajuns în bazinet, acest nucleu va constitui germenele viitorului calcul;
- teoriile care definesc litogeneza ca un proces strict extracelular, desfăşurat în lumenul aparatului urinar. Acest proces are loc în patru etape: mai întâi faza de nucleere, în

timpul căreia microcristalele se formează în tractul urinar; urmează mărirea şi agregarea microcristalelor cu formarea de macrocristale; reţinerea unui macrocristal în căile urinare; creşterea acestei particule sechestrate.

Grupul teoriilor „extracelulare" are patru ipoteze principale.

1. Prima este **„teoria matricei"** care descrie formarea de calculi datorită **precipitării sărurilor litogene** prin secreţia unei **substanţe iniţiatoare specifice în urină**. Influenţa exactă a matricei asupra formării calculilor urinari a fost îndelung discutată: se consideră că această substanţă - o macroproteină - ar favoriza nucleerea şi creşterea cristalelor când urinile sunt suprasaturate; totodată ea ar face parte din matricea organică a calculilor, conferind o structură rigidă iniţială care va fi mineralizată ulterior.

Cantitatea de matrice dintr-un calcul este variabilă: de la 2% în cazul calculilor de acid uric, până la 65% în cazul calculilor infectaţi. Analiza chimică a matricei a arătat că este compusă din proteine (65%), hexoză (10%), hexozamină (3-5%), apă (10%). Uromucoidul, componentul major mucoid al urinei are o compoziţie asemănătoare matricei cu excepţia faptului că mai conţine şi acid sialic (3,5%). Matricea se formează în tubii renali, probabil în cei proximali. Nu se poate preciza cu certitudine dacă matricea organică este evenimentul iniţial în formarea calculului sau dacă ea intervine secundar, în cursul nucleerii, precipitând concomitent cu componentul mineral, sau absorbindu-se la suprafaţa sa.

2. Teoria **inhibitorului cristalizării** atribuie litogeneza unui **defect de excreţie** a compuşilor care au rol inhibitor al cristalizării sărurilor litogene. Urina normală (urina „bună", care nu calcifică un cartilaj rahitic) ar conţine o cantitate suficientă de inhibitori pentru a proteja contra formării cristalelor, împiedicând creşterea şi agregarea cristalelor preexistente. Inhibitori ai litogenezei sunt consideraţi compuşii eliminaţi prin urină care au un nivel diferit la litiazici şi nonlitiazici. În producerea nucleerii, inhibitorii cristalizării au rol adiţional, rolul suprasaturării fiind primordial.

a. Inhibitorii cristalizării pot fi clasificaţi ca predominant organici şi predominant anorganici.

(1) Inhibitori organici:

- **peptid-inhibitorul Howard** - „ajută" urina să transporte cantităţi mari de calciu;
- **mucopolizaharidele acide** - inhibă în special cristalizarea oxalatului de calciu (pirofosfaţii având acţiune inhibitoare asupra cristalizării fosfaţilor de calciu);
- **citraţii** - inhibă cristalizarea fosfaţilor şi oxalatului de calciu; citraţii serici leagă calciul într-o formă foarte solubilă, scăderea lor favorizând precipitarea calcică. Dar citraturia nu este diminuată la litiazici; ea scade în infecţiile cu germeni ureazici şi în cazul tratamentului prelungit cu acetazolamidă;
- **ureea** - creşte solubilitatea unor compuşi ai urinei, în special pe cea a acidului uric, dar nu influenţează precipitarea calcică.

(2) Inhibitori anorganici

- **pirofosfaţii** - rezultaţi în urma metabolismului ortofosfaţilor, au rol inhibitor asupra cristalizării oxalatului şi fosfaţilor de calciu; administrarea orală de ortofosfaţi le creşte concentraţia urinară, iar alimentaţia săracă în fosfaţi o scade.
- **magneziul** - are concentraţie urinară scăzută la litiazici; important în litogeneză este raportul Ca/Mg; acetazolamida creşte acest raport, favorizând hipercalciuria; tiazidele îl scad.
- **oligoelemente:** Fe, Cu, Zn, Se, Pb - inhibă cristalizarea şi/sau creşterea cristalelor de oxalat şi fosfat de calciu; Al şi Fe trivalent (inhibitor al pirofosfaţilor) au efect antisolubilizant.
- **sodiul** - creşte solubilitatea oxalatului de calciu, inhibă creşterea cristalină; raportul Na/Ca este coborât la litiazici; Na urinar ar intra în competiţie cu calciul în formarea hidroxiapatitei, fiind mai solubil.

b. Cele mai bune rezultate în **inhibarea creşterii şi agregării cristalelor de oxalat de calciu** au fost obţinute cu: **glucozaminoglicani, pirofosfaţi, clorofilină, acidul poli-L-glutamic, catepsina D şi pepsinogen.**

Această teorie consideră că aceşti inhibitori ar modifica nivelul de creştere şi agregare a cristalelor produse prin nucleere omogenă numai în zona metastabilă. Ei au doar rol

accesor în împiedicarea creşterii ulterioare a calculilor deja formaţi în căile urinare, crescând astfel şansele lor de eliminare spontană.

3. Teoria **cristalizării prin hiperexcreţie** atribuie formarea calculilor unor urini suprasaturate în una sau mai multe săruri litogene, astfel că precipitarea spontană se poate produce independent de o matrice preformată. Persistenţa unei cristalurii de acest tip poate duce la formarea mai multor cristale voluminoase sau de agregate de cristale care pot fi reţinute în căile urinare. Ulterior creşterea cristalelor şi agregarea lor pe particula reţinută, asociată absorbţiei de mucoproteină urinară pe feţele cristalelor în curs de creştere, va duce la formarea unui calcul complet.

4. A patra teorie „extracelulară" adaugă teoriei precedente aspecte termodinamice şi cinetice ale cristalizării pentru a defini o măsură a riscului litogen.

C. FACTORI INTRINSECI

1. Ereditatea

Numeroşi autori au menţionat incidenţa scăzută a litiazei renale la indienii din America de Nord, la negrii din Africa şi din America, emiţând ipoteza că rezistenţa la boala litiazică s-ar datora unei selecţii naturale a indivizilor pentru a supravieţui în clima caldă.

Studiile genetice conchid asupra unui defect poligenic implicat în urolitiază. Acidoza tubulară renală este o boală ereditară asociată frecvent cu litiaza renală; hiperoxaluria primară, sindromul Lesch-Nyhan, cistinuria sunt alte afecţiuni în care ereditatea joacă un rol semnificativ.

2. Vârsta şi sexul

Frecvenţa maximă a litiazei urinare este între decadele a treia şi a cincea de viaţă; raportul bărbaţi/femei fiind de 3/1.

Debutul simptomatic al litiazei urinare se produce mai frecvent în decada a treia de vârstă. S-a observat că „şansa" uneia sau mai multor recurenţe de litiază de-a lungul anilor este de circa 67%. Frecvenţa litiazei urice şi calcice este şi mai mare la bărbaţi dacă avem în vedere implicarea semnificativă a factorilor infecţioşi şi genetici la sexul feminin.

D. FACTORI EXTRINSECI

1. Distribuţia geografică

Există o creştere notabilă a litiazei urinare în zonele montane şi în regiunile tropicale: Orientul Mijlociu, ţările mediteraneene, zonele de nord ale Australiei, Pakistanului şi Indiei, Europa Centrală, China. În alte arii geografice - America de Sud şi America Centrală, Africa - incidenţa litiazei urinare este joasă. Distribuţia geografică a litiazei urinare este încă insuficient explicată: sunt luate în discuţie temperatura, umiditatea, alimentaţia.

2. Clima şi factorii sezonieri

Creşterea temperaturii atmosferice antrenează o creştere a pierderilor hidrice, o diminuare a diurezei şi o creştere a concentraţiilor urinare a substanţelor dizolvate. Studiile efectuate au demonstrat şi existenţa unui „peak" litiazic urinar în lunile iulie, august şi septembrie; în acest caz, pe lângă creşterea temperaturii se mai ia în discuţie şi expunerea mai mare la soare, cu creşterea secundară a calciuriei.

3. Ingestia de apă

În relaţia dintre ingestia de apă şi litiaza urinară se iau în discuţie trei factori:

- volumul de apă ingerat;
- pierderile prin respiraţie;
- cantitatea de săruri minerale din apa ingerată.

Studii clinico-statistice au demonstrat că ingestia crescută de apă cu creşterea secundară a diurezei scade incidenţa litiazei la subiecţii predispuşi la această boală. Mediul, educaţia şi alţi factori sunt asociaţi cu obiceiuri diferite privind ingestia de lichide, îndeosebi de apă.

Studii epidemiologice au evidenţiat importanţa măsurilor de educaţie sanitară în scăderea frecvenţei litiazei urinare în cazul unei ingestii crescute de apă. Creşterea diurezei de la 800 ml la 1200 ml/zi reduce incidenţa litiazei urinare cu 86%.

Studii asupra conţinutului în minerale al apei ingerate au oferit date controversate, mai puţin edificatoare ca valoare a creşterii diurezei în scăderea incidenţei litiazei urinare.

4. Alimentaţia

Ingestia unor cantităţi excesive de purine, oxalaţi, calciu, fosfat produce o creştere a concentraţiilor urinare sau a produşilor lor de metabolism. Este încă evident faptul că deşi toţi membrii aceleiaşi familii consumă aceleaşi alimente, nu fac toţi litiază, ci doar indivizii predispuşi la această boală. Creşterea standardului de viaţă, consumul ridicat de carne, lapte şi derivate fac din litiaza renală o boală a excesului alimentar; într-un fel bolnavul îşi face calculul „cu dinţii".

5. Profesia

Urolitiaza nu poate fi etichetată ca o boală ocupaţională, dar studiile efectuate au demonstrat o incidenţă crescută la cei cu ocupaţii sedentare. Anchetele efectuate în Danemarca, Scoţia, Anglia au arătat o frecvenţă mult mai ridicată la membrii corpului medical în comparaţie cu populaţia generală.

E. FACTORI FIZICI

1. Deshidratarea

Bolnavii cu diabet insipid, precum şi subiecţii cu poliurie persistentă nu fac niciodată litiază. Deshidratarea, indiferent de etiologie, va produce oligurie cu hipersaturarea urinilor în cristaloizi.

2. Creşterea concentraţiei sărurilor urinare se referă la toate afecţiunile care evoluează cu hiperoxalurie, hiperuricozurie, hipercistinurie, hipercalciurie, hiperxantinurie.

3. Variaţiile excesive ale pH-ului urinar, în ambele sensuri, favorizează precipitarea cristaloizilor; acidul uric şi cistina precipită în mediul acid, fosfaţii precipită în mediul alcalin. Fosfatul de calciu este de 8 ori mai solubil când pH-ul trece de la 7 la 5,5.

Variaţiile pH-ului urinar se datorează compoziţiei alimentelor ingerate, medicamentelor administrate şi tipului de infecţie posibilă a tratului urinar. Alimentele de origine animală **acidifică** urina, cu excepţia laptelui; alimentele de origine vegetală şi laptele **alcalinizează** urina.

Cei mai mulţi germeni alcalinizează urina; unii dintre ei posedă o urează care transformă ureea în amoniac, alcalinizând urina. Efectul proteazei şi ureazei fiind maxim la pH alcalin, reacţia se autoîntreţine. **Excepţie** de la regulă face infecţia tuberculoasă, care acidifică urina. Se adaugă aici variaţiile pH-ului urinar provocate de acidoza tubulară renală, disfuncţia tubulară de tip Heinneman, abuzul de inhibitoare ale anhidrazei carbonice, diareea cronică, derivaţiile ileale la piele etc.

4. Propensitatea de cristalizare a urinei (Cp) este definită de formula în care factorii de la numărătorul fracţiei favorizează cristalizarea, iar cei de la numitor o inhibă:

$$Cp = \frac{(Ca^{++})(Mg^{++})(\text{acid uric})(\text{cistina})(\text{infecţia})}{(Mg^{++})(K^{+})(\text{citraţii})(\text{pirofosfaţii})}$$

5. Efectul de salting-out - prezenţa unui cristal sau element de nucleere în urină atrage precipitarea altei sări din soluţie la concentraţii inferioare.

F. FACTORI CHIMICI

Două sunt condiţiile de rupere a echilibrului dintre cristaloizi şi coloizi în urină: hiperconcentrarea de săruri cu eliminarea crescută de cristaloizi şi modificarea proprietăţilor solvente ale urinei. Dacă se tratează un calcul cu **antiformină** rezultă un conglomerat de cristale; dacă se tratează cu **un acid** rezultă un schelet organic.

G. INTERVENŢIA FACTORILOR METABOLICI

Urina are capacitatea să transporte mai mulţi solvenţi decât apa pură. Amestecul ionilor electric activi din urină produce interacţiuni care schimbă solubilitatea substanţelor. Evoluţia concentraţiei substanţelor dizolvate în urină de la valori normale sau scăzute se face spre zona de suprasaturare trecând prin zona metastabilă, când cristalele pot precipita dacă există un corp străin sau o perturbare a soluţiei (cristalizare heterogenă prin efect salting-out). Intervenţia pH-ului urinar este majoră.

Această schemă simplă este valabilă pentru **calculii din acid uric şi cistină** care rezultă prin eliminări masive ale acestor substanţe în cadrul unor afecţiuni metabolice, ca şi pentru **calculii de fosfat amoniaco-magnezian** rezultaţi prin formarea în exces a acestui constituent de către germenii ureazici.

Litogeneza calcică este însă mult mai greu de explicat; frecvent sunt întâlnite litiaze cu calciurie normală sau bolnavi cu hipercalciurie persistentă fără litiază.

Trei din cele cinci mari tipuri de litiază pot fi explicate prin **suprasaturarea urinei cu o substanţă care cristalizează la un pH dat.** Cristalele care se fixează pe matricea proteică sunt foarte variate din punct de vedere chimic. Din combinaţiile, prin precipitare, dintre aceste tipuri de cristaloizi urinari rezultă, în condiţiile ruperii echilibrului dintre ei, diferite tipuri de calculi. Elementul calciu apare ca un numitor aproape constant în compoziţia acestor cristale; peste 90% dintre litiaze sunt litiaze calcice.

H. FACTORI BACTERIOLOGICI

Rinichiul purtător de calcul, care iniţial este neinfectat, poate rămâne „steril" pentru o lungă perioadă de timp dacă litiaza creşte foarte încet; mai devreme sau mai târziu devine infectat.

Analiza bacteriologică a calculului poate evidenţia germeni atât în straturile superficiale, cât şi în nucleul iniţial. **Germenii care produc urează** vor furniza amoniac calculilor de fosfat amoniaco-magnezian. Ceilalţi germeni patogeni ai parenchimului renal şi ai căilor urinare excretorii pot produce materiale organice utilizabile ca nucleu pentru precipitare heterogenă. Asupra intervenţiei factorilor bacteriologici există controverse care sunt generate de observaţiile clasice: mulţi pielonefritici nu fac litiază; mulţi litiazici nu au infecţie urinară.

I. FACTORUL FAMILIAL

Litiaza urică este mai frecventă în unele familii; litiazele oxalică şi calcică sunt mai frecvente la membrii unor familii decât la subiecţii indemni. Se discută importanţa aceloraşi obiceiuri alimentare, a compoziţiei apei potabile etc., dar soţiile subiecţilor bolnavi au litiază urinară cu aceeaşi frecvenţă ca la subiecţii indemni. Ar exista un dezechilibru între factorii suprasaturării urinei şi factorii care inhibă cristalizarea şi creşterea calculilor. A fost semnalată o incidenţă crescută a litiazei la indivizii HLA B27.

J. FACTORUL PSIHOGEN

Rolul stress-ului a fost reţinut în apariţia unor nefrocalcinoze şi în hiperoxalurie. Studii recente demonstrează că prezenţa tulburărilor psihice este de două ori mai frecventă la litiazici decât la grupul martor.

V. COMPOZIŢIA CHIMICĂ ŞI ASPECTUL MORFOLOGIC AL CALCULILOR

A. CALCULI CALCICI - frecvenţă 75 - 85% din totalul calculilor: oxalat de calciu, fosfat de calciu sau, uneori, amestecaţi.

Sunt mai frecvenţi la bărbaţi, debutând de obicei în decada a treia de viaţă; recăderea este regulă la interval de 2-3 ani. Litiaza calcică are un caracter puternic familial.

1. Calculii de oxalat de calciu - calculi duri, rugoşi, cu aspect de mură sau rinichi, alb-galben-brun-negru-cărămizii, radioopaci; **în urină,** cristalele de oxalat monohidrat de calciu (whewellite) au formă ovală , biconcavă, uneori luând aspect de clopot şi apar intens birefringente în lumină polarizată; cristalele de oxalat dihidrat de calciu (weddellite) au formă bipiramidală şi sunt slab birefringente.

2. Calculii de fosfat de calciu

a. Hidroxiapatită ($Ca_5(PO_4)_3OH$) - mai frecvent; aspect amorf al cristalelor, fără birefringenţă;

b. Brushită ($Ca\text{-}HPO_4 . H_2O$) - mai rar; aspect alungit, rectangular al cristalelor.

Calculii de fosfat de calciu sunt galben - negricioşi, friabili/duri, laminaţi pe secţiune, frecvent coraliformi şi sunt radioopaci.

B. CALCULI DE ACID URIC - 5% - calculi de culoare galben-roşietică, cu structură concentrică pe secţiune, radiotransparenţi; sunt mai frecvenţi la bărbaţi, jumătate din bolnavi având gută; indiferent de prezenţa sau absenţa gutei, litiaza urică are, de obicei, caracter familial. **În urină** cristalele de acid uric au culoare roşie-portocalie deoarece absorb pigmentul uricină;

1. cristalele de acid uric **anhidre** sunt foarte mici, amorfe în microscopia optică;

2. cristalele de acid uric **dihidrat** au forme de lacrimă, pătrate, etc.

C. CALCULI DE CISTINĂ -1% - culoare galben - deschis; sunt radioopaci deoarece conţin sulf; cristalele de cistină au aspect plat, hexagonal.

D. CALCULI DE STRUVITĂ ($MgNH_4PO_4$) - 10-15% - apar mai frecvent la femei şi sunt secundari infecţiei tractului urinar cu bacterii ce produc uree, de obicei Proteus;

Au culoare alb-galben-cenuşie şi sunt uşor friabili; sunt radioopaci şi au o densitate internă variabilă; calculii cresc frecvent în dimensiuni şi îmbracă aspect coraliform;

În urină, cristalele de struvită (fosfat amoniaco-magnezian) au aspect de prisme rectangulare.

E. ASPECTE PARTICULARE ALE LITIAZEI RENALE

1. Litiaza coraliformă

Calculii coraliformi sunt calculi mari, imobili, mulează perfect bazinetul şi/sau calicele; cel mai frecvent sunt formaţi din **struvită/cistină/acid uric;** în funcţie de forma lor pot fi clasificaţi în trei categorii:

- **C1** - calcul coraliform monobloc;
- **C2** - calcul coraliform monobloc cu măciuci caliceale, cu predominanţa monoblocului pielic;
- **C3** - calcul coraliform cu predominanţa măciucilor caliceale, care dau obstrucţie caliceală.

2. Nefrocalcinoza

Calculii calcici cresc la nivelul papilei renale; majoritatea devin liberi şi produc colică, dar uneori rămân pe loc, astfel încât se produc **calcificări multiple papilare,** evidenţiabile la examenul radiologic - situaţie numită **nefrocalcinoză.**

Apare frecvent în **acidoza renală tubulară distală ereditară,** precum şi în alte stări caracterizate prin **hipercalciurie severă:**

- hiperparatiroidism;
- tumori maligne cu distrucţie osoasă;
- sarcoidoza;
- intoxicaţia cu vitamina D;
- sindromul lapte-alcaline.

3. Pot fi descrise alte aspecte particulare de depuneri calcice care sunt considerate ca **precursoare ale litiazei:**

a. plăcile medulare Randall - depuneri calcice situate imediat sub epiteliul piramidelor.

b. corpii cilindrici Carr - depuneri calcice localizate în limfaticele fornicale sau în tubii drepţi.

c. necrozele papilare secundare abuzului de analgetice sau infecţiei.

d. În **rinichiul spongios medular** calcificările pot apărea în ductele colectoare distale dilatate.

4. Precipitarea cristalelor

- Pot precipita în urină cristalele de acid uric sau de cistină.
- Cristalele de oxalat de calciu nu precipită deoarece de obicei se excretă < 100 mg oxalat/zi în urină chiar în hiperoxaluriile severe, faţă de 1000 mg acid uric/zi în hiperuricozuriile obişnuite şi 400 mg cistină/zi la bolnavii cu cistinurie homozigotă.
- Cristalele de fosfat de calciu pot da un aspect lăptos al urinei, dar nu precipită niciodată în tractul urinar.

VI. METODE DE EXAMINARE A CALCULILOR

A. EXAMENUL CHIMIC este cel mai obişnuit şi mai practicat dintre examenele calculului; permite individualizarea ionilor de amoniu, carbonat, fosfat, oxalat, a magneziului, potasiului, calciului.

Un fragment de calcul este pus într-un tub de hemoliză şi este zdrobit cu o baghetă de sticlă; se adaugă 1 ml HNO_3 1/20; se notează dacă degajă bule gazoase fine care traduc prezenţa de carbonat de calciu în calcul. Se centrifughează până avem un supernatant clar; jumătate din acest supernatant serveşte la punerea în evidenţă a fosfaţilor prin reactivul molibdic la cald (molibdat de amoniu 1,5 g + apă distilată 100 ml + HNO_3 100 ml); încălzire cu apariţia precipitatului galben indicând prezenţa fosforului.

Cealaltă jumătate este folosită la **studiul microscopic,** după precipitarea cu amoniac. De menţionat că, după mojararea calculului şi precipitarea în soluţie HNO_3, în afara **fosfaţilor** mai pot fi puşi în evidenţă:

- **acidul uric, uraţii** prin reacţia murexidului: într-o capsulă se pun 2-5 ml din soluţie; se evaporă la flacără; se răceşte; se adaugă pe marginea capsulei o picătură de NaOH 33% cu apariţia unei coloraţii intens violete, în cazul prezenţei acidului uric şi uraţilor; în partea opusă a capsulei se pune o picătură de NH_4OH concentrat cu apariţia unei culori purpurii care confirmă prezenţa acidului uric şi a uraţilor.
- **oxalaţii,** prin adăugarea acetatului de sodiu în exces la 2-5 ml de soluţie cu apariţia unui precipitat alb.
- **calciu:** într-un balon se pun 2-5ml soluţie; se adaugă soluţia de acetat de sodiu 25%, se încălzeşte până la fierbere şi se adaugă un exces de soluţii de amoniu - în prezenţa calciului se obţine un precipitat.

Compoziţia mineralogică a calculilor

- **Oxalat de calciu**
  - oxalat de calciu monohidrat = whewellite: $Ca(COO)_2 \cdot H_2O$;
  - oxalat de calciu dihidrat = whedellite: $Ca(COO)_2 \cdot 2H_2O$.
- **Fosfat de calciu**
  - fosfat alcalin de calciu = hidroxiapatită: $Ca10(PO_4)_6(OH)_2$;
  - carbonat de calciu = carbonat apatită: $Ca10(PO_4CO_3)_6(OHCO)_2$;
  - hidrofosfat de calciu = brushite: $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$;
  - fosfat tricalcic = whitleckit: $Ca_3(PO_4)_2$;
  - ortofosfat de calciu = $Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$.
- **Fosfat de magneziu**
  - fosfat amoniacomagnezian = struvit: $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$;
  - fosfat de magneziu = newberyit: $MgHPO_4 \cdot 3H_2O$;
  - bobierrit = $Mg_3(PO_4)_2 \cdot 8H_2O$.
- **Acidul uric** şi sărurile lui
  - acid uric = $C_5H_4N_4O_3$;
  - acid uric dihidrat = $C_5H_4N_4O_3 \cdot 2H_2O$;
  - urat amoniaco-hidrogenat = $NH_4C_5H_3N_4O_3$;
  - urat de sodiu hidrogenat monohidrat = $NaC_5H_4N_4O_3$-H_2O.
- **Cistină** S $(CN_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH)_2$

B. STUDIUL SPECTROFOTOMETRIC ÎN INFRAROŞU - foloseşte pudra calculului respectiv amestecată cu bromură de potasiu. Această tehnică permite identificarea, prin spectrul lor caracteristic, a moleculelor respective din compoziţia calculilor. Imprecizia cantitativă a acestei metode face ca importanţa sa să fie relativ redusă.

C. DIFRACŢIA ÎN RAZE X utilizează doar o cantitate infimă (sub 1 mg) din calcul şi este cea mai bună metodă pentru identificarea compuşilor cristalini. Realizarea unui spectru al pudrei calculilor durează de la 1 oră la 48 ore; este folosită tehnica spectrelor de pudră Debye-Scherrer. Problema este din care parte şi cât de multe părţi pot fi luate dintr-un calcul de 10 grame pentru a avea o imagine clară a calculului din punct de vedere cantitativ şi calitativ.

D. MICROSCOPIA ELECTRONICĂ şI LASER - permite analiza microstructurilor interne ale calculilor, dispoziţia agregatelor cristaline, fibrelor organice etc.

VII. IMAGISTICA ÎN LITIAZA RENALĂ

A. ECOGRAFIE

Este practicată:

- În colica nefretică pentru a evidenţia calculi renali (mai rar ureterali) şi pentru a evidenţia distensia cavităţilor excretorii;
- După efectuarea urografiei, pentru a preciza cauza unui rinichi mut.

Poate evidenţia o **zonă ecogenă cu vid acustic** datorată unui calcul caliceal sau **litiaza vezicală**. Pe ecografie pot fi evidenţiaţi numai calculi cu diametrul peste 5 mm. Este necesar de a nu „suprainterpreta" drept calculi mici structuri intrarenale normale ce pot da fine ecouri strălucitoare cu umbră.

- **Calculii coraliformi** mari pot masca o hidronefroză la examenul ecografic.
- În **nefrocalcinoză** apar arii mari hiperecogene, cu sau fără umbră posterioară, la nivelul piramidelor medulare.

B. EXAMENE RADIOLOGICE

1. Radiografia renală simplă

Este dificilă pregătirea bolnavului litiazic pentru această investigaţie solicitată de urgenţă în colica nefretică. Este utilă ca **primă intenţie** pentru evidenţierea calculior radioopaci în aria reno-uretero-vezicală. De regulă, se efectuează împreună cu ecografia. Este important de a deosebi un calcul renal de o opacitate extrarenală (ganglioni calcificaţi, calculi biliari). Radiografia clasică de profil este inutilă pentru localizarea unui calcul mic, care va fi mascat de vertebre; de asemenea, există calculi renali care se proiectează înaintea coloanei (de exemplu prin ptoză renală).

Opacitatea produsă de un calcul trebuie deosebită, în micul bazin, de fleboliţi, calcificări venoase banale, fără o semnificaţie deosebită; spre deosebire de calculi, aceştia au formă rotundă, cu un centru mai clar şi sunt de regulă multipli, cu sediu de predilecţie în micul bazin. În segmentul lombar, un calcul poate fi confundat cu o opacitate calcară extraureterală, mai ales cu o calcificare ganglionară; aceasta este de obicei mai mare, multiplă, mobilă de la o radiografie la alta şi are o structură neomogenă.

Pe radiografia renală pot apărea şi diferite aspecte de depuneri calcare, caracteristice nefrocalcinozei: opacităţi granulare şi nodulare (aspect de „roi de albine"); calcificarea globală a umbrei renale; calcificări de aspect filiform, urmând traiectul tubilor lui Bellini.

2. Urografia intravenoasă

Urografia confirmă existenţă calculilor radioopaci, evidenţiindu-i şi pe cei radiotransparenţi, oferă date asupra căii de excreţie pentru a descoperi o eventuală cauză de litogeneză (hidronefroză congenitală, rinichi în potcoavă, obstrucţie extrinsecă a ureterului).

Calculul renal este inclus în arborele pielic şi înglobat în substanţa opacă; nu-şi modifică raporturile cu rinichiul de la un clişeu la altul, spre deosebire de opacităţile extrarenale de care trebuie diferenţiat.

Starea funcţională a rinichiului este reflectată de secreţia substanţei de contrast, care poate fi normală, scăzută sau absentă (în pionefroza calculoasă).

Dimensiunile rinichilor pot fi crescute în hidronefroză sau pionefroză.

Urografia poate evidenţia eventuale boli coexistente sau cu caracter litogen (rinichiul spongios, necroza papilară, chistul pielogen, rinichiul în potcoavă).

Urotomografia poate fi utilă în alegerea tehnicii chirurgicale indicată pentru ablaţia calculilor mari (deşi mulţi practicieni preferă tomografia computerizată).

Drept concluzie putem spune că urografia intravenoasă nu este indicată ca primă intenţie în litiaza urinară, preferându-se ecografia şi radiografia renală simplă. În situaţia în care cele două examene nu au putut preciza sediul obstrucţiei ureterale, se recomandă urografia intravenoasă; când nici în această situaţie nu am putut preciza cauza dilatării cavităţilor renale, se va efectua ureteropielografia retrogradă.

3. Scintigrama şi nefrograma izotopică

În **uropatia obstructivă** nefrograma arată o acumulare progresivă a radionuclidului în

pelvisul renal, datorită obstrucţiei. Nefrograma cu furosemid permite diferenţierea obstrucţiei reale de tract urinar de obstrucţia relativă dată de un sistem colector aton, dar fără obstrucţie. Oferă informaţii utile mai ales în cazurile cu calcul parţial obstructiv. Se face scintigramă convenţională (techneţiu 99 - DTPA, techneţiu 99 - MAG3 sau I - OIH) - apoi se administrează, peste 15-20 minute, 0,5 mg/kg furosemid intravenos (maxim 40 mg). În obstrucţia reală, acumularea radionuclidului în pelvis persistă după administrarea furosemidului. Furosemidul provoacă trecerea radionuclidului dintr-un pelvis dilatat, aton, dar neobstructiv, în vezica urinară.

Există trei aspecte cvasicaracteristice ale nefrogramei izotopice în litiaza urinară:

● fază de captare cu pantă diminuată, urmată de o ascensiune progresivă a curbei fără segment de drenaj sau peak individualizabil, traducând o acumulare continuă a produsului datorită stazei subiacente;

● întârzierea şi diminuarea vârfului cu încetinirea pantei segmentelor de captare şi de drenaj, dând un aspect aplatizat al traseului; aceste modificări ar fi revelatoare pentru leziunile avansate de pielonefrită cronică;

● alterarea severă a fazei de captare este un argument împotriva noţiunii clasice de toleranţă a calculului.

În cazul **litiazei bilaterale sau/şi însoţite de modificări pielonefritice,** o metodă de mare eficienţă şi utilitate este efectuarea simultană a scintigrafiei şi nefrogramei izotopice bilaterale, ceea ce permite o apreciere destul de exactă a fluxului plasmatic renal pentru fiecare din cei doi rinichi.

4. Tomografia computerizată

Se dovedeşte utilă în diferenţierea unui calcul de ţesuturile calcificate evidenţiate urografic; în plus, tomografia computerizată poate detecta şi localiza calculii mici, neopaci din parenchimul renal, poate preciza mărimea unui calcul în cursul terapiei medicale şi ajută la alegerea tehnicii operatorii. Pentru calculii mai mici de 5 mm sunt necesare secţiuni mici ale rinichiului, element esenţial înaintea efectuării unei nefrolitotomii. Ajută la precizarea localizării anterioare sau posterioare a calculilor caliceali, ceea ce este extrem de util la bolnavii cu anomalii renale congenitale.

5. Rezonanţa magnetică

Este un examen complementar rar folosit pentru aprecierea leziunilor hidronefrotice secundare obstrucţiei produse de litiază.

C. BILANŢUL BACTERIOLOGIC AL LITIAZEI

● **Examenele bacteriologice ale urinei** cu identificarea germenilor prezenţi şi determinarea antibiogramei pentru fiecare germene sunt indispensabile pentru diagnostic, pentru aprecierea atitudinii terapeutice. Infecţia poate surveni ca urmare a stazei şi obstrucţiei produse de litiază, dar poate fi factorul etiologic al litiazei fosfat amoniaco-magneziene. În această ultimă situaţie, Stamey a demonstrat prezenţa germenilor în fragmentele de calculi obţinute prin zdrobirea calculilor. Germenii ureazosecretori se pot găsi adânc în interiorul calculilor, feriţi de acţiunea agenţilor antibacterieni, ceea ce explică recurenţa litiazică şi persistenţa infecţiei în cazul în care rămân, postoperator, mici particule în bazinet.

● **Concluziile** care se impun sunt următoarele:

1. utilitatea adaptării tehnicilor chirurgicale pentru a se obţine o îndepărtare totală a calculilor şi a fragmentelor macroscopice;

2. utilizarea unor tehnici de dizolvare chimică a fragmentelor microscopice restante;

3. terapia antibacteriană necesară sterilizării urinei după îndepărtarea calculului va fi de lungă durată, cei mai mulţi autori propunând o chimioterapie de minimum 2 ani în cazul litiazei fosfat amoniaco-magneziene.

VIII. NEFROLITIAZA CALCICĂ

Există două tipuri principale: litiază oxalocalcică şi litiază fosfocalcică. Ambele au cauze, de obicei, curabile.

A. ISTORIE NATURALĂ

Recurenţa după primul calcul este regulă şi este maximă după 2-3 ani; ulterior, la 50% din pacienţi recurenţa apare după 5 ani şi la 60% după 9 ani. Nefrolitiaza recurentă netratată evoluează ca o boală cronică.

Dintre pacienţii care formează calculi calcici, există o categorie cu probleme clinice deosebite, necesitând analiză individuală:

- femeile cu litiază calcică care rămân gravide - nu prezintă complicaţii mai grave decât în populaţia generală, cu excepţia unei rate mai mari de infecţie a tractului urinar; rata formării calculilor nu este mai mare decât la negravide. Sarcina şi nefrolitiaza nu se influenţează negativ reciproc.
- femeile cu litiază calcică au mai frecvent rinichi spongios medular decât bărbaţii.
- există o categorie de bolnavi care dezvoltă concomitent calculi calcici şi calculi de acid uric şi, ocazional, calculi compuşi atât din oxalat de calciu, cât şi din acid uric; aceşti pacienţi au un risc de recurenţă foarte mare; frecvent, ei au tulburări complexe de metabolism atât ale calciului, cât şi ale acidului uric, ambele necesitând tratament pentru a opri evoluţia bolii.
- aproximativ 11% din pacienţi produc un număr foarte mare de calculi în timp; ei au, de obicei, tulburări minore de metabolism şi pot fi etichetaţi ca având litiază idiopatică; răspund, însă, la fel de bine (?) la tratament ca şi ceilalţi bolnavi.

B. PATOGENIE

1. Saturaţia

- un sistem apos, conţinând cristale de oxalat de calciu, este considerat **în echilibru** atunci când cantitatea de cristale nu se modifică şi concentraţiile de calciu şi oxalat rămân nemodificate;
- scăderea concentraţiilor de ioni liberi în soluţie va duce la dizolvarea cristalelor, în acest caz soluţia denumindu-se **nesaturată;**
- creşterea activităţii ionilor liberi în soluţie va duce la creşterea cristalelor;
- dacă în soluţia la echilibru se scot cristalele şi se creşte concentraţia de ioni de oxalat şi de calciu, soluţia rămâne clară, nu duce la formarea de noi cristale, dar stimulează creşterea cristalelor preformate - **soluţie metastabilă;**
- creşterea în continuare a concentraţiilor de ioni liberi va duce la formarea de noi nuclee de cristalizare - **soluţie instabilă.**

a. Factori ce influenţează saturaţia

Sunt reprezentaţi de excreţia renală de calciu, oxalat, fosfat şi apă.

- hipercalciuria
- oxaluria
- pH urinar alcalin
- deshidratarea cronică

} cresc riscul formării de calculi calcici, dar nu sunt suficiente pentru a produce litiază calcică.

b. Măsurarea saturării

Gradul de saturare al unei soluţii poate fi calculat prin împărţirea produsului ionilor liberi din soluţie (calciu, oxalat) la produsul aceloraşi ioni într-o soluţie de echilibru standard; un raport **peste 1 = suprasaturare**; **sub 1 = subsaturare;**

Limita superioară a metastabilităţii - la care încep să se formeze nuclei solizi de cristalizare - este determinată prin creşterea ionilor liberi în soluţie şi măsurarea raportului de mai sus la care începe să apară faza solidă; acest raport - la care începe formarea calculilor - se numeşte **raţie de formare** (FPR = formation product ratio).

Studiile efectuate au arătat că bolnavii cu litiază calcică, indiferent de cauza acesteia, au urina suprasaturată în oxalat de calciu, brushită, fosfat octocalcic sau hidroxiapatită. S-au găsit concentraţii crescute de calciu şi de oxalaţi la nivelul papilelor, mult mai mari decât cele din urină; cristalizarea ionilor de oxalat de calciu în această regiune se produce mult mai rapid.

Într-o urină normală, un grad de suprasaturare peste 10 este suficient pentru a iniţia formarea calculilor; la litiazici este necesar un grad mai mic de suprasaturare; de exemplu în HPTH, raţia de formare (FPR) este sub 8,5. Aceste date sugerează prezenţa unui factor ce facilitează formarea cristalelor.

2. Nucleerea

Nucleerea omogenă, adică formarea spontană a unui nucleu de cristal într-o soluţie suprasaturată, este rară. De obicei, prezenţa unor detritusuri sau impurităţi în soluţie, neregularităţile suprafeţei tractului urinar sau prezenţa altor cristale reprezintă o suprafaţă pe care începe să se formeze nucleul unui cristal la un grad de suprasaturare mai mic decât cel necesar nucleerii omogene. Existenţa zonei metastabile reflectă faptul că este necesară o energie mult mai mare pentru a creea noi nuclee decât pentru a mări nucleele preexistente, astfel încât orice suprafaţă poate servi ca substrat pe care se organizează un **nucleu heterogen.**

Eficienţa nucleerii heterogene depinde de similaritatea între forma şi încărcătura electrică a situsurilor de pe suprafaţa preformată şi de pe cristalul care va creşte pe această suprafaţă; această relaţie poartă numele de **epitaxis;** un număr de cristale din urină au o bună potrivire epitaxială şi se comportă unele faţă de altele ca nişte nuclei heterogeni:

- **uratul monosodic şi acidul uric** reprezintă excelente nuclee heterogene pentru oxalatul de calciu, astfel încât uratul sau acidul uric pot, prin cristalizare, să scadă FPR pentru oxalat; hiperuricozuria are astfel rol, prin nucleere heterogenă, în producerea litiazei calcice;
- **brushita** se poate transforma, la pH > 6,9, în hidroxiapatită, care poate servi ca nucleu pentru oxalatul de calciu.

3. Creşterea cristalelor

Nucleul de cristal va creşte într-o urină cu grad de suprasaturare peste 1. Creşterea nucleelor este faza premergătoare a litiazei. În soluţie metastabilă, la 37°C, rata de creştere a cristalelor de oxalat de calciu este foarte rapidă (modificări în dimensiunile macroscopice apar în ore - zile). Rata de creştere este direct proporţională cu mărimea suprasaturării.

a. Inhibitorii creşterii şi suprasaturării

În urină, limita superioară a metastabilităţii este mai mare şi rata de creştere a cristalelor este mai mică decât într-o soluţie salină cu acelaşi grad de suprasaturare; acest fapt se datorează prezenţei în urină a unor **inhibitori.**

- **pirofosfatul anorganic** creşte produşii de formare ai fosfatului şi oxalatului de calciu în soluţie şi, absorbindu-se pe suprafaţa lor, scade creşterea cristalelor de hidroxiapatită şi de oxalat de calciu;
- **ionii de pirofosfat, citrat şi de magneziu** inhibă creşterea cristalelor de fosfat de calciu; aceşti trei ioni reprezintă 77% din activitatea inhibitorie totală a urinei.

Inhibitorii fosfatului de calciu nu sunt identici cu ai oxalatului de calciu.

În urina bolnavilor cu litiază fosfocalcică s-au identificat **substanţe anionice** cu rol inhibitor; în urina bolnavilor cu litiază oxalocalcică s-a evidenţiat ca inhibitor o **mucopolizaharidă acidă;** de asemenea, **heparan sulfatul** şi **condroitin sulfatul** (ambele mucopolizaharide) sunt inhibitori ai creşterii cristalelor de oxalat de calciu. **Uratul** prezent în urină leagă şi absoarbe inhibitorii litiazei oxalocalcice: hiperuricozuria poate promova litiaza oxalocalcică.

b. Suprasaturarea este forţa determinantă a trecerii sărurilor calcice din faza de soluţie în faza solidă. Urmează faza de nucleere, nucleerea heterogenă necesitând energie mai puţină şi fiind mai rapidă decât cea omogenă. Diferiţi inhibitori pot suprima nucleerea, întârziind trecerea la faza solidă sau creşterea nucleelor preformate.

Astfel:

- suprasaturarea urinară
- nucleerea heterogenă
- scăderea inhibitorilor

} reprezintă factorii favorizanţi ai apariţiei litiazei calcice, cu importanţă variabilă de la o boală la alta.

Suprasaturarea apare în hipercalciuria idiopatică, HPTH primar şi în hiperoxaluria prin hiperexcreţie; hipercalciuria şi fosfaturia apar în acidoza renală tubulară; suprasaturarea sărurilor de fosfat de calciu, care determină formarea calculilor în acidoza tubulară renală, este crescută şi de pH-ul urinar alcalin şi de nivelele scăzute ale citratului urinar (agent care leagă calciul).

Nucleerea heterogenă apare în HPTH, probabil datorită hiperuricozuriei care duce la formarea de cristale de acid uric sau de urat hidrogen de sodiu, care reprezintă nuclee heterogene eficiente pentru oxalatul de calciu.

Scăderea în urină a inhibitorilor a fost evidenţiată la unii litiazici normo sau hipercalciurici, dar care nu au hiperuricozurie.

C. FRECVENŢA principalelor cauze ale litiazei calcice

Mecanisme	Suprasaturare	Nucleere heterogenă	Scăderea inhibitorilor
- HPTH primar	+	+	-
- Hipercalciurie idiopatică	+	-	?
- Hiperuricozurie	-	+	+
- Acidoză tubulară renală	+	?	?
- Hiperoxaluria	+	-	?
- Litiaza idiopatică	-	-	+

D. HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR

1. Incidenţă

Toate manifestările hiperparatiroidismului primar sunt atribuite **hipersecreţiei cronice de parathormon (PTH)** şi **hipercalcemiei secundare** acestei hipersecreţii. Incidenţa hiperparatiroidismului primar este estimată la circa 1 caz/1000 adulţi. Majoritatea bolnavilor sunt asimptomatici, diagnosticul stabilindu-se prin screening biochimic.

Un singur adenom paratiroidian este responsabil de hiperparatiroidism la 85%-95% din pacienţi. Hiperplazia celor patru glande este întâlnită în 5%-15% din cazuri, mai frecvent asociată hiperparatiroidismului familial sau ca parte a sindroamelor endocrine de adenomatoză multiplă. Carcinomul paratiroidian este rar întâlnit (< 1% din cazuri).

2. Fiziopatologia

Hipersecreţia de PTH reprezintă „baza" hiperparatiroidismului primar. La anumiţi pacienţi, secreţia pare nemodificată în pofida inducerii hipercalcemiei prin administrare i.v. de calciu - ca şi cum secreţia de hormon ar fi autonomă. La alţi pacienţi, secreţia scade în timpul administrării i.v. a calciului, dar rămâne crescută anormal. Aceste două aspecte fiziopatologice se suprapun adeseori.

Secreţia bazală de PTH nu poate fi redusă sub nivelul unei valori minime. Dacă există o masă glandulară excesivă, secreţia de PTH va fi mereu crescută datorită faptului că există şi un număr de celule în exces, fiecare secretând o cantitate normală de PTH.

Când concentraţia de calciu este crescută, secreţia de PTH poate scădea până la nivelul secretor bazal al celulelor. După acest moment se va manifesta autonomia glandulară. Încă este greu de diferenţiat adenomul paratiroidian de hiperplazia celor patru glande paratiroide.

La toţi pacienţii cu hiperplazie paratiroidiană şi, mai ales, la cei cu adenom, **imunoreactivitatea serică a PTH (iPTH)** poate fi supresată atunci când nivelul seric al calciului este crescut prin administrarea sa i.v.

3. Calculii renali în hiperparatiroidismul primar sunt frecvent formaţi din **hidroxiapatită şi oxalat de calciu;** mult mai rar din struvită sau acid uric. Se găsesc şi calculi micşti (o combinaţie a acestor tipuri de bază).

Frecvent litiaza recidivează sau devine bilaterală dacă diagnosticul nu este precoce.

Uneori, **nefrocalcinoza** poate fi singura manifestare renală a hiperparatiroidismului. Prezenţa nefrocalcinozei necesită o evaluare diagnostică promptă pentru a exclude hiperparatiroidismul, rămânând celelalte cauze responsabile de apariţia ei.

Mult mai rar, calcificările din parenchim se însoţesc şi de calculi prezenţi în pelvis sau în uretere.

4. Diagnosticul hiperparatiroidismului primar încă depinde de demonstrarea hipercalcemiei şi de excluderea altor cauze ale acesteia.

5. Cauzele hipercalcemiei - vezi şi capitolul de fiziopatologie.

a. Hipersecreţia de PTH

(1) Hiperparatiroidismul primar;

(2) Hiperparatiroidism ectopic;

- plămân - carcinom cu celule scuamoase;
- rinichi - hipernefrom;
- altele - pancreas, ficat, ovar, uter, vezica urinară.

(3) Posttransplant.

b. Invazia neoplazică a măduvei

(1) Metastaze de la un carcinom pulmonar;

(2) Mielom multiplu;

(3) Leucemie, b. Hodgkin, limfoame.

c. Creşterea activităţii serice a vitaminei D sau creşterea senzitivităţii vitaminei D

(1) Excesul de vitamină D.

d. Sarcoidoza

e. Hipercalcemia idiopatică

f. Aportul excesiv de calciu

(1) Sindromul lapte-alcaline.

g. Creşterea turnover-ului osos

(1) Osteoporoza rapid progresivă a copilului;

(2) Tireotoxicoza;

(3) Boala Paget cu imobilizare.

h. Alte cauze

(1) Insuficienţa adrenală;

(2) Tratamentul cu diuretice tiazidice;

(3) Faza de recuperare a necrozei tubulare acute;

(4) Periosteita generalizată;

(5) Hipotiroidism;

(6) Intoxicaţia cu vitamina A.

5. Tratament

Extirparea adenomului sau a glandei hiperplaziate este indicată la pacienţii cu litiază sau boli osoase, precum şi la cei cu pancreatită, ulcer peptic, oboseală musculară sau modificări ale senzoriului şi atunci când calcemia > 12 mg/100 ml.

E. HIPERCALCIURIA IDIOPATICĂ

Aproximativ 30-40% din pacienţii cu litiază calcică excretă în urină mai mult calciu decât subiecţii normali - circa 300 mg/24 ore (bărbaţii), 250 mg/24 ore (femeile) sau 4 mg/kg/24 ore (şi bărbaţi şi femei).

1. Hipercalciuria se numeşte **„idiopatică"** atunci când calcemia este normală şi când alte cauze de hipercalciurie normocalcemică pot fi excluse: sarcoidoza, acidoza tubulară renală, hiperparatiroidismul, neoplazii, boli osoase rapid progresive, imobilizare prelungită, boala Paget, boala sau sindromul Cushing, administrarea de furosemid.

2. Generalităţi

Incidenţa hipercalciuriei idiopatice este de 20-40/1000. Litiaza apare la 5/1000. Se poate spune că 80-90% din hipercalciuria idiopatică este asimptomatică. Se transmite **autosomal dominant.** S-a observat că hipercalciuria idiopatică apare cu aceeaşi rată la copii ca şi la adulţi.

Patogenia hipercalciuriei idiopatice implică absorbţia intestinală excesivă a calciului şi reducerea reabsorbţiei sale tubulare renale. Pierderile excesive urinare de calciu sunt anulate de creşterea absorbţiei sale intestinale; balanţa calciului este negativă la peste jumătate din pacienţi. Calciul urinar este crescut fără a exista şi o creştere a valorii sale serice, demonstrând faptul că reabsorbţia sa tubulară renală este redusă.

3. Absorbţia intestinală a calciului

Testele specifice din hipercalciuria idiopatică

	Modelul absorbţiei	Modelul renal
Valori a jeun		
iPTH seric	scăzut sau normal	crescut
calciul urinar	crescut sau normal	crescut
AMPc urinar	scăzut sau normal	crescut
$1,25(OH)_2D_3$ seric	incert	crescut
Răspunsul la tiazidice		
iPTH seric	+/- redus	redus
calciul urinar	redus	redus
absorbţia calciului	nu este redusă	redusă
$1,25(OH)_2D_3$ seric	incert	redus
Răspunsul la dieta cu restricţie de Ca		
iPTH seric	crescut sau nemodificat	crescut
calciul urinar	normal	crescut
balanţa calciului	pozitivă sau neutră	negativă sau neutră
Calciul excretat/absorbit	normal	crescut
Riscul de adenom paratiroidian	normal	crescut

În hipercalciurie, valorile serice ale $1,25(OH)_2D_3$ sunt aproape de normal. Valori crescute la aceşti pacienţi confirmă modelul renal. Modelul absorbţiei nu include creşterea nivelului seric al $1,25(OH)_2D_3$.

4. Răspunsul la tiazidice

Tiazidele inhibă reabsorbţia clorurii de sodiu, dar nu şi a calciului la nivelul ansei Henle; după câteva zile de tratament, însă balanţa sodiului revine la normal datorită scăderii ratei sodiului la nivelul nefronului proximal; tiazidele stimulează reabsorbţia calciului la nivelul TCD, scăzând excreţia calciului.

În **hipercalciuria renală**, administrarea de tiazide duce la scăderea PTH; în **hipercalciuria absorbtivă**, răspunsul la administrarea tiazidelor este mai puţin specific; de obicei rezultă fie scăderea, fie nemodificarea PTH.

În **hipercalciuria renală**, administrarea de tiazide scade cAMP urinar şi absorbţia intestinală de calciu; în **hipercalciuria absorbtivă**, tiazidele nu modifică absorbţia intestinală a calciului.

În **hipercalciuria renală** tiazidele determină scăderea $1,25(OH)_2D_3$ serică; **în hipercalciuria absorbtivă,** nu modifică nivelul seric al vitaminei D_3.

5. Răspunsul la scăderea absorbţiei de calciu

S-a studiat răspunsul calciuriei în prezenţa unei diete sărace în calciu sau la administrarea de fosfat de celuloză (răşină schimbătoare de ioni care leagă calciu): în **hipercalciuria absorbtivă** apare o scădere a excreţiei renale a calciului, în timp ce în cea **renală** calciul urinar rămâne crescut în ciuda dietei scăzute în calciu.

6. Concluzie

Există două tipuri de hipercalciurie: renală şi absorbtivă. Incidenţa relativă a acestora este dificil de determinat.

Hipercalciuria renală sau o tulburare primară a reglării vitaminei $1,25(OH)_2D_3$ pare să fie mai frecventă deoarece o mare parte din bolnavi au o balanţă calcică negativă; totuşi, la mai puţin de jumătate din bolnavi s-a găsit iPTH crescut a jeun; această discrepanţă ar putea reflecta dificultatea ca, prin măsurarea iPTH, să se detecteze HPTH secundar sau că excesul de $1,25(OH)_2$-D_3 este adevăratul motiv al unei balanţe calcice negative în prezenţa unei diete sărace în calciu. De aceea, la pacienţii cu PTH normal ar trebui studiată balanţa calciului pentru a ne asigura că aceasta nu este negativă.

7. Tratament

De la început trebuie stabilit care este patogenia, cel puţin ipotetică.

În cazul **hipercalciuriei absorbtive,** în care rinichiul funcţionează ca o supapă de siguranţă eliminând calciul în exces, nu se vor administra diuretice tiazidice, care cresc reabsorbţia tubulară de calciu, ci medicamente care scad absorbţia intestinală a calciului.

În **hipercalciuria renală** se vor administra tiazide şi nu se va recomanda dietă săracă în calciu, care stimulează producţia de $1,25(OH)_2D_3$.

a. Fosfatul de celuloză

Administrarea de fosfat de celuloză la **litiazicii cu hipercalciurie absorbtivă** şi cu calculi micşti de oxalat şi de fosfat de calciu a dus la scăderea semnificativă a recurenţelor.

La bolnavii cu **litiază oxalocalcică,** rezultatele sunt mai puţin încurajatoare întrucât, deşi fosfatul de celuloză produce o scădere importantă a calciului urinar, produce şi o creştere reciprocă a excreţiei de oxalat în urină.

În **litiaza fosfocalcică,** tratamentul cu fosfat de celuloză a fost foarte eficient. Este necesar de precizat că hiperoxaluria nu apare în hipercalciuria idiopatică netratată în ciuda absorbţiei intestinale crescute a calciului.

b. Tiazidele

Administrarea de tiazide la **litiazicii cu calculi de oxalat de calciu** scade drastic recurenţele prin scăderea saturaţiei urinare în oxalat de calciu; aceasta face ca tiazidele să fie eficiente şi la **bolnavii litiazici normocalciurici,** la care formarea de calculi oxalocalcici este determinată de inabilitatea lor de a excreta cantităţi normale de calciu şi de oxalaţi fără să producă calculi.

Rămâne, totuşi, riscul teoretic ca hiperabsorbţia intestinală de calciu, alături de scăderea excreţiei renale să ducă la calcificări ale ţesuturilor moi.

Doza necesară de tiazide este **1/3 din doza folosită pentru remiterea edemelor,** de aceea hipopotasemia, ca efect secundar, apare rar. Se poate suplimenta potasiu fără efecte secundare asupra litiazei.

F. HIPERURICOZURIA

1. Generalităţi

Cantitatea maximă de acid uric eliminat zilnic prin urină este în mod normal de 800 mg la bărbaţi şi de 750 mg la femei. Frecvent, la unii bolnavi cu litiază calcică, uricozuria este mult crescută. La bolnavii hiperuricozurici care formează calculi calcici, debutul litiazei apare la o vârstă mai înaintată şi are evoluţie mai severă. Tratamentul cu allopurinol scade formarea calculilor: detectarea hiperuricozuriei este importantă pentru decizia terapeutică.

2. Frecvenţă

Aproximativ 26% din bolnavii cu litiază calcică sunt hiperuricozurici; în circa 11% din cazuri hipercalciuria şi hiperuricozuria coexistă; dintre pacienţii hiperuricozurici, aproximativ 60% au hiperuricemie (majoritatea fiind bărbaţi), restul sunt normouricemici.

Suprasaturarea urinară cu acid uric sau cu sărurile sale (şi nu cantitatea excretată zilnic prin urină) este factorul care influenţează cristalizarea urinară, de aceea cifra normală ar trebui exprimată în termeni de saturaţie; totuşi, deoarece între rata de excreţie şi saturaţie există o relaţie proporţională, măsurarea cantităţii eliminate zilnic este folositoare.

3. Cauzele hiperuricozuriei

- la majoritatea bolnavilor, hiperuricozuria este secundară unui **exces de purine în dietă;**
- o parte din bolnavi au hiperuricozurie în absenţa excesului de purine, probabil secundar unei **supraproducţii de acid uric** rezultat din metabolismul endogen al purinelor.

4. Mecanismul de formare a calculilor

Între dimensiunile cristalelor de oxalat monohidrat sau dihidrat de calciu şi ale cristalelor de acid uric există o relaţie de proporţionalitate directă, între ele existând o potrivire epitaxială bună. Cristalele de urat de sodiu sau de acid uric iniţiază precipitarea oxalatului de calciu într-o soluţie metastabilă. Şi uratul de sodiu are acest efect, deşi dimensiunile sale nu se potrivesc cu cele ale oxalatului de calciu foarte bine. Urina este metastabil suprasaturată cu acid uric sau cu urat de sodiu, aşa încât cristalele se pot forma.

În urina proaspătă nu se găsesc cristale de urat de sodiu pentru că bolnavii hiperuricozurici produc o urină cu un pH mai mic decât normal, pH la care majoritatea acidului uric urinar total se găseşte mai mult sub formă nedisociată - ca acid uric - decât sub formă de uraţi; ca urmare, suprasaturarea cu urat monosodic nu este mai mare decât la normal, dar concentraţia de acid uric nedisociat este. La bolnavii hiperuricozurici, concentraţia acidului uric urinar depăşeşte limita solubilităţii, în timp ce la normali şi la bolnavii cu hipercalciurie idiopatică nu o depăşeşte.

Hiperuricozuria ar duce la formarea de calculi calcici prin **nucleere heterogenă:** mici nuclei de acid uric sau de uraţi se fixează într-un calice sau în lumenul ductelor colectoare şi pot fi centrul unui calcul de oxalat de calciu; nu s-au adus însă dovezi certe că nucleerea heterogenă este legătura între hiperuricozurie şi formarea calculilor de calciu. O altă ipoteză consideră că cristalele de acid uric sau de uraţi scad inhibitorii creşterii cristalelor în urină, în special mucopolizaharidele acide, printr-un mecanism încă incomplet cunoscut.

5. Tratament

Tratamentul cu **allopurinol** scade formarea calculilor de oxalat de calciu la bolnavii cu hiperuricozurie.

Tratamentul combinat - **allopurinol asociat cu tiazide** - este la fel de eficient la bolnavii cu hipercalciurie idiopatică ca şi la cei cu hiperuricozurie.

Doza administrată: 200 mg/zi; medicamentul este rapid metabolizat în oxipurinol - metabolitul activ - care are un timp de înjumătăţire de 18 - 36 ore, astfel încât doza zilnică poate fi fracţionată în 2 prize; în timpul tratamentului este necesară monitorizarea uratului seric şi urinar şi a hemogramei.

G. ACIDOZA TUBULARĂ RENALĂ

1. Acidoza renală tubulară distală (tipul I), ereditară sau din cadrul bolilor sistemice, poate fi cauză de nefrocalcinoză sau de litiază renală. Când ATR distală este secundară altei boli genetice, unei boli autoimune, unei boli primare renale, sau unei nefropatii induse de medicamente sau de toxine, ea nu duce la formarea de calculi; nici acidoza renală tubulară proximală (tip II) şi nici alt tip de acidoză renală asociată unei boli renale nu duc la formarea de calculi.

Calculii din ATR distală sunt calculi din **fosfat de calciu** şi rezultă din combinaţia hipercalciuriei, pH-ului urinar alcalin, scăderii concentraţiei urinare de citrat şi excreţiei urinare excesive de fosfaţi.

2. Etiologia acidozei tubulare distale

a. Hipercalciuria

Spre deosebire de hipercalciuria idiopatică, în ATR distală hipercalciuria nu se datorează creşterii absorbţiei intestinale de calciu, care este normală sau scăzută, ci se datorează **acidozei metabolice** rezultate în urma defectului de acidifiere renală.

La normali, hipercalciuria apare dacă administrarea exogenă a unui acid, suficient ca să producă acidoză metabolică, se face cel puţin timp de 7 zile; absorbţia de calciu nu creşte suficient ca să acopere pierderile urinare, astfel încât balanţa calciului devine negativă; surplusul de calciu din urină provine din oase, ca şi în ATR.

Tratamentul cu alcaline, la doze care să corecteze acidoza, scade excreţia renală de calciu în ATR şi îmbunătăţeşte balanţa calciului în unele cazuri, dar nu în toate; oprirea administrării de alcaline duce la reapariţia acidozei şi a hipercalciuriei.

Acidoza **scade reabsorbţia tubulară fracţională de calciu** şi duce la creşterea calciului urinar, deşi cantitatea de calciu filtrat rămâne normală. La normali la care se produce o acidoză metabolică cronică, nivelul seric al iPTH creşte ca urmare a hipercalciuriei renale; această creştere nu apare dacă hipercalciuria se previne prin restricţie de sare simultană. La bolnavii cu ATR netrataţi, nivelul seric al iPTH este normal sau crescut şi scade sub tratament cu alcaline.

Scăderea reabsorbţiei renale de calciu în ciuda unui nivel seric al iPTH normal sau crescut se datorează faptului că acidoza alterează atât transportul tubular al calciului, cât şi răspunsul tubului la PTH.

b. Metabolismul vitaminei D

Deşi nivelul seric al PTH este adesea crescut, absorbţia intestinală a calciului este scăzută şi nu acoperă pierderile urinare. Aceasta se datorează scăderii $1,25(OH)_2D_3$ ca urmare a inhibiţiei de către acidoza metabolică a conversiei $25(OH)D_3$ în $1,25(OH)_2D_3$.

3. Mecanismul de formare a calculilor

Hipercalciuria şi excreţia renală crescută de fosfor tind să crească saturaţia urinei în fosfat de calciu; pH-ul urinar alcalin are rol mai important deoarece creşte disponibilitatea PO_4^- şi a HPO_4^- care sunt încorporaţi în fosfat octocalcic şi respectiv, în brushită; excreţia renală de citraţi este scăzută de către acidoza metabolică, iar în ATR este scăzută deoarece mitocondriile celulelor renale oxidează citratul mai rapid decât în mod normal în timpul acidozei, aşa încât şi mai puţin citrat este disponibil eliminării urinare; scăderea legării calciului urinar de către citrat creşte şi mai mult suprasaturarea urinară cu săruri de calciu.

Administrarea de alcaline scade formarea de calculi şi întârzie progresia nefrocalcinozei. Funcţia renală tinde să se stabilizeze şi creşterea scheletului la copii se normalizează în timpul terapiei cu alcaline; hipercalciuria scade în timpul tratamentului şi reapare când acesta este oprit; totuşi, întrucât pH-ul urinar creşte sau rămâne constant, cauza majoră a suprasaturării urinare cu fosfat de calciu persistă.

H. LITIAZA CALCICĂ IDIOPATICĂ

La 20% din pacienţii cu litiază calcică nu se găseşte o cauză curabilă; aceşti bolnavi sunt **normocalciurici** şi nu au o tulburare metabolică identificabilă; de aceea nu există un tratament specific selectiv. **măsurile generale** - hidratare, scăderea calciului din dietă, evitarea alimentelor ce conţin oxalaţi în exces - având adesea rezultate limitate; în ultimii ani s-au administrat cu succes **ortofosfaţi anorganici.**

1. Ortofosfaţii

Administrarea de ortofosfaţi anorganici determină **scăderea excreţiei urinare de calciu** (printr-un mecanism necunoscut) şi **creşterea excreţiei urinare de pirofosfat anorganic**. Suprasaturarea urinară în oxalat de calciu scade. Diferite studii au arătat rezultate contradictorii ale terapiei cu ortofosfaţi. Aceştia pot fi consideraţi ca o alternativă de tratament la bolnavii normocalciurici cu litiază calcică idiopatică şi la cei cu hipercalciurie idiopatică.

Doza este de 2 grame ortofosfat/zi; nu se administrează fosfat acid la pacienţii cu litiază calcică.

Efecte secundare:

- la începutul tratamentului bolnavii pot acuza de la simplu disconfort abdominal până la diaree persistentă; cu timpul, acuzele pot diminua şi bolnavii se adaptează tratamentului; începerea tratamentului cu jumătate din doza totală poate duce la scăderea acestor efecte secundare.

- există posibilitatea producerii unui **hiperparatiroidism secundar**; administrarea de fosfaţi per os este urmată de o creştere tranzitorie a PTH seric, scăderea $1,25(OH)_2D_3$ serice, creşterea concentraţiei serice a fosfaţilor şi scăderea calciului ionizat ; în timpul administrării cronice de fosfaţi, nivelul seric al fosfaţilor este normal sau scăzut, iar PTH seric este normal; totuşi, fiecare doză de fosfaţi poate provoca o hipersecreţie tranzitorie a PTH care, în timp, ar putea duce la hiperplazie paratiroidiană.

2. Dieta săracă în calciu

O dietă săracă în calciu scade recurenţa litiazei calcice; asocierea cu administrarea per os de fosfaţi neutri are aceeaşi eficienţă; asocierea cu administrarea de fosfaţi acizi îi scade eficienţa.

3. Tiazide şi allopurinol

Administrarea, alături de hidratare şi dietă hipocalcică, de tiazide şi allopurinol în vederea scăderii oxalatului de calciu urinar şi scăderii disponibilităţii de nuclei heterogeni, a dus la rezultate modeste. Tiazidele singure sau în asociere cu allopurinol pot fi o alternativă de tratament la bolnavii care nu tolerează ortofosfaţii sau la care tratamentul cu ortofosfaţi eşuează în prevenirea formării de noi calculi.

IX. HIPEROXALURIA

A. GENERALITĂŢI

Deşi oxalaţii apar în majoritatea calculilor urinari, cea mai mare parte din bolnavii litiazici excretă o cantitate normală de oxalaţi în urină; o parte din bolnavi însă au hiperoxalurie şi formează calculi prin suprasaturarea urinei cu oxalat de calciu. Când este severă, hiperoxaluria afectează rinichii, ducând la **nefrocalcinoză, nefrită tubulointerstiţială, defecte funcţionale ale tubilor renali, insuficienţă renală.**

Tipic, pacienţii cu hiperoxalurie dezvoltă insuficienţă renală la vârste tinere.

B. PRODUCŢIA DE OXALAT

Organismul uman nu poate metaboliza oxalaţii, astfel încât singura cale de eliminare este cea renală. Excreţia renală de oxalat scade paralel cu deteriorarea funcţiei renale; cristalele de oxalat de calciu se pot depozita în sistemul de conducere cardiac, parenchimul renal, spaţiile articulare, pereţii vaselor sanguine, oase. La nivel renal, oxalatul sanguin se filtrează în totalitate; la această cantitate se adaugă şi secreţia tubulară.

Cantitatea totală de oxalat din organism este suma dintre cantitatea absorbită la nivel intestinal şi sinteza de novo: hiperoxaluria poate rezulta fie prin creşterea producţiei de oxalat, fie prin hiperabsorbţie intestinală.

C. CLASIFICAREA HIPEROXALURIILOR

1. Supraproducţie de oxalat

a. Ereditară (tipul I şi II);
b. Deficit de piridoxină;
c. Ingestie de etilen glicol;
d. Supradozaj de metoxifluran.

2. Absorbţie intestinală crescută

a. Ingestie crescută de oxalaţi;
b. Rezecţii ileale;
c. Sprue celiacă;
d. Insuficienţă pancreatică;
e. By-pass ileo-colonic;
f. Boala Crohn;
g. Ingestie de fosfat de celuloză.

D. SINTEZA DE OXALAT

- prin **oxidarea acidului ascorbic** rezultă circa 35% din producţia totală de oxalat; administrarea orală de cantităţi mari de acid ascorbic (4 g) duce la creşterea oxalatului urinar doar la o parte din bolnavi, ceea ce arată că activitatea enzimei este aproape de maxim în condiţii normale; ca urmare, sinteza din acid ascorbic joacă rol minor sau nul în producerea hiperoxaluriei.

- **oxidarea glioxilatului** reprezintă sursa majoră a producţiei de oxalat din organism, reacţia producându-se sub acţiunea lactat dehidrogenazei (treptele I şi II); producţia de oxalat poate fi apoi crescută prin reoxidarea NADH în NAD de către piruvat sau hidroxipiruvat; glioxilatul este sintetizat fie din glicină de către glicin-oxidază (treapta a IIIa), fie prin oxidarea glicolatului (treapta a II-a); glicina, la rândul ei, este sintetizată din serină; glioxilatul poate fi convertit fie în glicină sub acţiunea unei transaminaze dependentă de piridoxină, fie în α-hidroxi β-ketoadipat de către o carboligază dependentă de tiamină care decarboxilează glioxilatul şi α-cetoglutaratul (treapta a IV-a); ca urmare, ar fi de aşteptat ca deficitul de tiamină să ducă la **hiperoxalurie (Tipul I)**, dar oxalatul urinar rămâne normal la persoanele cu deficit de tiamină.

E. HIPEROXALURIE PRIN SUPRAPRODUCŢIE

1. Congenitale

a. Tipul I - hiperoxalurie ereditară ce apare prin **deficitul enzimei α-ceto-βhidroxi-glutarat glioxilat carboligază (treapta IV)**; boala se transmite autosomal recesiv.

b. Tipul II - defectul interesează o reacţie cuplată în care se produce accelerarea conversiei hidroxipiruvatului în acid L-gliceric; reacţia, catalizată de LDH, generează şi NAD din NADH, generând mai mult NAD necesar oxidării glioxilatului în oxalat sub acţiunea LDH (treapta I).

În ambele boli, **excreţia urinară zilnică de oxalat** este de 150-300 mg/zi şi scade pe măsura instalării insuficienţei renale; ambele boli produc **litiază oxalocalcică recurentă, insuficienţă renală progresivă şi oxaloză**, începând încă din copilărie (apar încă din primul an de viaţă).

Pacienţii cu boală tip I secretă în exces atât oxalat, cât şi glioxilat şi glicolat; cei cu **tipul II** excretă în exces oxalat şi acid L-gliceric.

Odată ce a apărut insuficienţa renală, **diagnosticul** poate fi suspectat numai din anamneză şi din evidenţierea oxalozei sistemice; dozarea oxalatului seric poate ajuta diagnosticului dar, de obicei nu este o analiză de laborator disponibilă.

Frecvent, aceşti pacienţi instalează uremie până la 20 ani.

Nu există un tratament satisfăcător.

Concentraţia urinară de oxalat poate fi redusă tranzitor prin **creşterea ratei fluxului urinar.**

Administrarea de piridoxină în doză de 150-400 mg/zi reduce excreţia urinară de oxalat în ambele boli, dar efectele pe termen lung nu sunt spectaculoase.

O dietă bogată în fosfaţi pare să scadă frecvenţa colicilor renale, dar excreţia de oxalat nu este influenţată. După transplantul renal funcţia renală este pierdută datorită depozitelor de oxalat de calciu în rinichiul transplantat.

2. Teoretic, **deficitul de piridoxină** ar putea duce la hiperoxalurie prin scăderea transformării glioxilatului în glicină şi furnizând mai mult glioxilat disponibil oxidării în oxalat; practic, deficitul de piridoxină nu se asociază cu hiperoxalurie şi prezenţa de calculi, dar deficitul ei poate contribui, în alte stări hiperoxalurice, la litogeneză.

3. Dobândite

a. ingestie de etilenglicol, care se metabolizează via glicolaldehidă în glicolat.

Intoxicaţia cu etilenglicol apare în tentativele de suicid sau prin folosirea sa de către alcoolici ca substitut al alcoolului etilic. La 24-48 ore de la ingestie apare insuficienţă renală acută oligurică ca urmare a oxidării etilenglicolului în acid oxalic. **Clinic,** tabloul este dominat de simptomele neurologice până la comă şi de acidoza metabolică severă cu o gaură anionică mare (datorită acidului lactic şi acidului glicolic). **Tratamentul** intoxicaţiei cu etilenglicol constă în corecţia acidozei metabolice (cu bicarbonat de sodiu), alcool etilic (pentru a inhiba metabolizarea glicolului) şi hemodializă (pentru a înlătura etilenglicolul). Dializa este indicată şi în absenţa sindromului de IRA. Instituirea promptă a hemodializei cu bicarbonat de sodiu în dializat, alături de perfuzii cu etanol astfel încât să se menţină nivelul seric în jur de 100-200 mg/dl, poate preveni sau modifica IRA determinată de depozitele intratubulare de oxalat; dacă prevenţia nu poate fi realizată, evoluează către IRC.

b. Supradozaj de metoxifluran, care este convertit în etanolamină şi, apoi în oxalat.

F. HIPEROXALURIE PRIN CREŞTEREA ABSORBŢIEI INTESTINALE

Aportul de oxalat prin dietă variază de la 400 mg la 900 mg/zi, depinzând de consumul de legume verzi; hiperoxaluria datorată excesului de oxalat alimentar este rară şi a fost descrisă ca „rhubarb-poisoning".

Din oxalatul alimentar se absoarbe numai 2-4,5% la nivelul duodenului, jejunului, ileonului şi colonului, printr-un proces nesaturabil, fără consum de energie; la bolnavii cu ileostomie, locul major de absorbţie a oxalatului este colonul.

În lumenul intestinal, oxalatul formează săruri insolubile cu calciul, ce nu pot fi absorbite.

Administrarea de **carbonat de calciu** scade excreţia urinară de oxalat prin scăderea absorbţiei intestinale a acestuia.

Prezenţa de **săruri biliare** în concentraţie crescută intraluminal, precum şi prezenţa **acizilor graşi cu lanţuri lungi** cresc absorbţia intestinală a oxalatului prin creşterea permeabilităţii epiteliului colonic la oxalat.

Unele boli gastrointestinale se asociază atât cu hiperabsorbţie de oxalat, cât şi cu hiperoxalurie, cu sau fără prezenţa de calculi oxalocalcici:

- boala Crohn;
- sprue celiacă;
- insuficienţa pancreatică;
- by-pass ileo-colonic pentru obezitate.

În toate aceste afecţiuni apare **malabsorbţie de grăsimi cu steatoree**, iar cantitatea crescută de acizi graşi intraluminal poate fi determinantă în hiperabsorbţia oxalatului. Există o relaţie direct proporţională între concentraţia grăsimilor fecale şi hiperoxalurie, demonstrată prin faptul că, la pacienţii cu by-pass jejunocolic şi jejunoileal, se produce o absorbţie crescută a oxalatului din colon.

Tratamentul „hiperoxaluriei enterice" constă în controlul steatoreei prin **scăderea grăsimilor şi oxalaţilor din dietă** şi prin administrarea de **colestiramină** (răşină neresorbabilă, schimbătoare de ioni, care leagă oxalatul în lumenul intestinal). În cazul în care hiperoxaluria devine manifestă la pacienţii cu by-pass intestinal este necesară restabilirea continuităţii intestinului subţire. Se mai poate administra **carbonat de calciu** 1-4 g/zi în cazul în care dieta nu este eficace.

X. LITIAZA URICĂ

A. GENERALITĂŢI

Fiind insolubil în organismul uman, acidul uric are o concentraţie crescută în plasmă; de aceea, modificări mici în homeostazia uratului pot duce la hiperuricemie, gută, şi/sau afectarea funcţiei renale. Guta şi/sau hiperuricemia apar la circa 10% din adulţi, fiind mult mai rară la copii. Homeostazia particulară a acidului uric face ca guta să nu apară înainte de pubertate.

Formarea cristalelor de acid uric în tractul urinar se poate manifesta sub formă de **cristalurie, litiază sau sub formă obstructivă.** Pe lângă acestea, acidul uric şi sarea sa, uratul hidrogen de sodiu, pot produce o **afectare intrarenală** prin iniţierea unui răspuns inflamator la depozitarea interstiţială, consecinţă a hiperuricemiei. **Cristaluria** apare frecvent la pacienţii cu litiază urică şi se însoţeşte de disurie şi hematurie. Poate apărea şi în absenţa hiperuricemiei sau a hiperuricozuriei, iar cristalele pot fi prezente şi în urina subiecţilor normali dacă pH-ul urinar este scăzut.

B. ISTORIE NATURALĂ

1. Incidenţă

În SUA litiaza urică are o incidenţă de 5-10% din totalul pacienţilor litiazici. Aceeaşi incidenţă este remarcată şi în Anglia, valoarea ei fiind uşor crescută în Germania şi Franţa. Cea mai mare incidenţă este înregistrată în Israel, unde 75% din litiazici au calculi din acid uric.

2. Relaţia cu guta

Litiaza urică este mult mai frecventă la pacienţii cu gută, iar apariţia calculilor este semnalată, frecvent, înaintea manifestărilor articulare. Riscul apariţiei litiazei creşte o dată cu creşterea nivelului seric al uratului şi cu mărirea ratei excreţiei sale urinare.

C. PATOGENIE

Suprasaturarea urinei cu acid uric şi, secundar, formarea cristalelor, este determinată în cea mai mare parte de pH-ul urinar.

Acidul uric este un acid slab cu doi protoni disociabili care au valoarea pK de 5,345 şi 10. În sistemele biologice, doar primul proton poate fi disociat, astfel încât ne referim la sarea acidului uric - urat - care este urat monohidrogen de sodiu. Uratul este mult mai solubil decât acidul uric, iar calculii din urat sunt mult mai rar întâlniţi (astfel, suprasaturarea urinei este importantă doar în cazul acidului uric nedisociabil).

1. Efectele pH-ului urinar

Modificările pH-ului urinar au un impact mult mai mare asupra formării calculilor de acid uric decât cel al modificării cantităţii de acid uric excretat. Acidul uric urinar poate

creşte de 2-3 ori, până la 1500 mg/24 ore, în timp ce modificările de pH între 5 şi 6 vor creşte concentraţia de acid nedisociat de 6 ori. Astfel, formarea litiazei urice este mult mai mult condiţionată de pH-ul urinar decât de excreţia zilnică de acid uric sau de volumul urinar.

Excreţia normală de acid uric la adulţi este de 500-600 mg/24 ore. La un pH urinar sub 6,2 suprasaturarea (acid uric peste 96 mg/l) poate apărea şi la subiecţii normali. Apariţia unei cristalurii semnificative clinic sau a litiazei, precum şi suprasaturarea urinară sunt date de hiperuricozurie, deshidratare sau de un pH urinar extrem de acid.

2. Factori ce influenţează pH-ul urinar

pH-ul urinar este determinat în principal de cantitatea de aciditate titrabilă excretată şi de cantitatea de fosfaţi disponibilă pentru tamponarea ei. Aciditatea titrabilă depinde de cantitatea de protoni eliberată din metabolisme şi de rata producţiei de **amoniac;** acesta permite excreţia de protoni la un pH foarte ridicat pentru că este o bază. În general, NH_4^+ reprezintă mai mult de jumătate din excreţia totală de acid dintr-o zi.

Formarea calculilor de acid uric tinde să reducă excreţia de amoniac, ceea ce duce la scăderea pH-ului urinar. Pe lângă aceasta, pacienţii cu gută şi litiazici au o reducere a nivelului alcalin postprandial (pH urinar alcalin). Urina de dimineaţă, la aceşti bolnavi, are un pH foarte redus.

Deshidratarea, prin reducerea volumului urinar, duce la creşterea concentraţiei de acid uric, favorizând astfel scăderea pH-ului urinar.

3. Rata excreţiei de acid uric

Aproximativ 2/3 din acidul uric este zilnic **excretat prin rinichi**, iar 1/3 este **degradat prin uricoliza intestinală.** Stările hiperuricozurice pot deriva din defectuoasa „mânuire" a acidului uric la nivel tubular renal, care reduce nivelul sanguin al acestuia şi scade uricoliza intestinală. Reducerea excreţiei de acid uric duce la hiperuricemie şi creşterea uricolizei.

Atât creşterea cantităţii de purine din dietă cât şi hiperproducţia endogenă de acid uric duc la creşterea cantităţii de acid uric ce trebuie excretată zilnic. Purinele din dietă sunt conţinute în special în carne şi peşte sub formă de nucleoproteine care sunt degradate de enzimele intestinale şi pancreatice. În mod normal, purinele din dietă contribuie cu 50% la acidul uric urinar. Un aport crescut de purine (circa 4 mg/kg/zi) va duce la creşterea excreţiei de acid uric, care este direct proporţională cu surplusul de purine ingerat. Nucleozidele purinice din alimentaţie sunt degradate de nucleozidfosforilază în baze purinice şi riboză-1-fosfat. Guanina este dezaminată cu formarea xantinei, care împreună cu hipoxantina, este ulterior oxidată de către xantinoxidază, cu formarea de acid uric. Unii pacienţi cu gută, cu hiperproducţie de acid uric prin metabolizarea endogenă a purinelor, prezintă hiperuricozurie. Rar, hiperproducţia masivă de acid uric prin deficite enzimatice ereditare duce la apariţia litiazei (cel mai cunoscut exemplu este sindromul Lesch-Nyhan).

Condiţiile producerii litiazei urice sunt variate, depind de metabolismul purinelor, de pH-ul urinar, de circuitul renal al uratului.

4. Litiaza urică idiopatică

Sunt observate atât **forma familială** cât şi cea **sporadică.**

Litiaza urică familială se transmite **autosomal dominant,** este manifestă în primul an de viaţă şi este o cauză frecventă de obstrucţie şi de alterare a funcţiei renale. **Incidenţa** este egală la ambele sexe şi are predominanţă etnică (italieni, evrei).

În **forma sporadică,** litiaza sau cristaluria apar la vârste mijlocii şi sunt recurente dacă nu se tratează.

În ambele forme, **nivelul seric al acidului uric este normal,** iar pH-ul urinar şi excreţia urinară de amoniu sunt reduse. **Mecanismul** formării litiazei este legat de pH-ul urinar acid datorat scăderii excreţiei amoniului.

5. Guta

Frecvenţa litiazei urice la pacienţii cu gută este de 22% şi este corelată cu gradul uricozuriei. Boala poate fi heterogenă, deoarece hipersecreţia de acid uric persistă la 20-28% din pacienţi, în ciuda restricţiei de purine din dietă. Acest fenomen poate fi dat de hipersecreţia

de purine endogene. Pe lângă aceasta, pH-ul urinar tinde să scadă, sugerând un defect în producţia de amoniu.

Majoritatea subiecţilor prezintă şi o alterare a excreţiei renale de urat. Hiperproducţia de acid uric este incomplet înţeleasă, dar se ştie că deficitele enzimelor implicate în metabolismul purinelor duc la hiperuricemie. Aceste defecte enzimatice au o exprimare mai clară atunci când ele sunt relevate la copiii cu gută şi litiază urică:

- deficitul de hipoxantin-guanin fosforibozil-transferază - în sindromul Lesch-Nyhan;
- deficitul de adenin-fosforiboziltransferază;
- creşterea activităţii fosforibozilpirofosfat sintetazei;
- scăderea utilizării substratului fosforibozilpirofosfatului;
- tipul I din boala depozitelor de glicogen.

S-a constatat că aceste deficite enzimatice sunt implicate în patogenia a peste 11% din cazurile de gută.

Clasificarea etiologică şi fiziopatologică a litiazei urice

Etiologie	Urină		Sursa surplusului de acid uric urinar	Volumul urinar
	pH	NH_3		
Idiopatică				
• sporadică	scăzut	scăzut	nu este crescut	N
• familială	scăzut	scăzut	nu este crescut	N
Asociată cu hiperuricemie				
• gută primară	scăzut	scăzut	hiperproducţie	N
• Lesch-Nyhan	N	N	hiperproducţie	N
• b. depozitelor de glicogen	N	N	hiperproducţie	N
• alte defecte enzimatice	N	N	hiperproducţie	N
• b. mieloproliferative şi alte neoplazii	N	N	hiperproducţie	N
Asociată cu hiperuricozurie	N	N	dietă	N
• defect tubular de rebsorbţie	N	N	scăderea uricolizei intestinale	N
• medicamente uricozurice	N	N	scăderea uricolizei intestinale	N
Deshidratare				
• boli gastrointestinale	scăzut	N	nu este crescut	scăzut
• pierderi prin piele	scăzut	N	nu este crescut	scăzut

6. Neoplazii

Bolile mieloproliferative, leucemia granulocitară la adulţi şi leucemia acută la copii, sunt cele mai frecvente neoplazii care produc hiperuricozurie. **Necroza masivă celulară** ca răspuns la chimioterapie duce la creşterea brutală a excreţiei de acid uric, care poate produce precipitare şi obstrucţie acută ale tractului urinar. În absenţa chimioterapiei, o uricozurie mai redusă poate duce la apariţia, în timp, a litiazei urice.

7. Boli gastrointestinale

Diareea acută şi bolile inflamatorii cronice ale intestinului pot creşte concentraţia acidului uric urinar prin pierdere excesivă de apă şi deshidratare. pH-ul urinar tinde să scadă cu contracţia volumului extracelular, crescând riscul de apariţie a litiazei.

Pacienţii cu ileostomie au un risc particular şi asocierea cu suferinţe ale intestinului subţire (ileonul terminal) poate conduce la scăderea pH-ului urinar prin pierderi semnificative de bicarbonat.

La pacienţii cu rezecţie ileală poate fi prezentă şi hiperoxaluria, care conduce la apariţia litiazei cu calculi micşti - din acid uric şi oxalat de calciu.

Deshidratarea, apărută prin pierderi excesive tegumentare, poate contribui la apariţia litiazei urice.

8. Medicamente inductoare ale litiazei

Atât **probenecidul,** cât şi **aspirina** în doze mari sunt considerate droguri uricozurice. Pacienţii cu hiperuricemie răspund la aceste droguri prin creşterea tranzitorie a excreţiei de acid uric. Ulterior, excreţia scade, dar ramâne la valori mai crescute decât cele anterioare tratamentului. La pacienţii cu dietă bogată în purine, excreţia eficientă de acid uric - indusă de aceste medicamente - poate creşte riscul formării calculilor de acid uric sau oxalat de calciu.

D. TRATAMENT

1. Măsuri generale

Scopurile terapiei constau în reducerea dimensiunilor calculilor deja formaţi şi prevenirea apariţiei unor noi calculi. Aceste obiective pot fi atinse doar prin **scăderea concentraţiei urinare a acidului uric** sub nivelele de saturaţie. Ar fi eficace asocierea între reducerea concentraţiei urinare de acid uric cu creşterea volumului urinar şi creşterea pH-ului urinei. Acest lucru se poate realiza cu lichide, alcaline, dietă şi allopurinol. Volumul urinar poate fi crescut până la 3 l/zi fără inconveniente.

2. Alcalinele şi dieta

pH-ul urinar trebuie menţinut la valori de 6,0-6,5. Aceasta se poate obţine prin ingestia de alcaline reprezentată de bicarbonat de sodiu - comprimate - sau prin ingestia unui amestec de acid citric cu citrat de potasiu. **Dozele eficace** sunt de 0,5-1,5 mEq/kg divizate în 5-6 prize/zi. Dacă scade pH-ul urinei nocturne, atunci este suficientă o singură doza de 250 mg de **acetazolamidă** administrată la prânz, pentru menţinerea unei urini alcaline.

Dieta săracă în purine este utilă pentru a evita creşterile tranzitorii ale excreţiei de acid uric.

3. Allopurinolul

Allopurinolul [4 - hidroxipirazol (3,4 - D) - pirimidină] este un izomer al hipoxantinei, eficienţa sa constând în faptul că blochează oxidarea xantinei sau hipoxantinei (prin xantin - oxidază) în acid uric. De asemenea, el reduce sinteza de purine prin scăderea disponibilităţii fosforibozilpirofosfatului (FRPF) şi prin inhibarea enzimei FRPF - amidotransferază. Allopurinolul este convertit într-un metabolit biologic activ - oxipurinol - al cărui T 1/2 este mult mai mare (18-30 ore) decât cel al allopurinolului (60-90min). Oxipurinolul este solubil doar până la valoarea de 350 mg/l . În literatură este descris un singur caz de litiază de oxipurinol, la o femeie cu enterită regională şi ileostomie tratată cu doze foarte mari de allopurinol - 600 mg/zi.

Allopurinolul se foloseşte atunci când reapare litiaza, în pofida tratamentului cu lichide şi alcaline sau atunci când excreţia de acid uric este de peste 1000 mg/zi. Se mai foloseşte pentru „dizolvarea" calculilor sau reducerea mărimii lor sau atunci când există un calcul mare, pelvic, neobstructiv, care datorită dimensiunilor sale nu poate fi eliminat. Dacă se administrează înaintea chimioterapiei bolilor mieloproliferative sau limfoproliferative, allopurinolul poate împiedica precipitarea acidului uric. Atunci când se foloseşte pentru tratarea pacienţilor cu hiperproducţie masivă de acid uric, este necesară şi o foarte bună hidratare.

IRA a fost descrisă doar la un pacient de 17 ani cu limfom histiocitar difuz şi o deficienţă incompletă de hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferază, prin precipitarea în tractul urinar a cristalelor de xantină

XI. CISTINURIA

A. GENERALITĂŢI

Cistinuria este o **afectare ereditară rară** a transportului acestui aminoacid, în care sunt implicate epiteliul intestinal şi celulele tubulare renale. Ca urmare a alterării transportului tubular renal, mari cantităţi de cistină sunt excretate în urină.

Solubilitatea cistinei în urină este de circa 300 mg/l. Cistina este cel mai puţin solubil aminoacid. Transmiterea cistinuriei rezultă din mutaţii ale alelelor şi se face **autosomal recesiv**.

Calculii apar în decada a patra sau a cincea de vârstă. La bărbaţi sunt frecvente: obstrucţia de tract urinar, infecţia şi IRA. Calculii tind să fie coraliformi sau calculi multipli, bilaterali şi sunt radiovizibili datorită densităţii de sulfură din moleculele de cistină.

Fără tratament, recurenţa litiazei este regulă. Această afecţiune nu trebuie confundată cu cistinoza, în care acumularea intracelulară de cistină duce la distrucţii tisulare şi chiar insuficienţă renală. În cistinurie, acumularea aminoacidului are loc doar în lumenul tubilor renali.

B. PATOGENIE

Hipersecreţia de cistină creşte concentraţia urinară a acestui aminoacid (cel mai insolubil) peste limitele solubilităţii. **Cristalele hexagonale** caracteristice pot fi identificate în cistinurie în urina de dimineaţă, care este concentrată şi acidă.

Adultul normal excretă mai puţin de 19 mg cistină/1 gram creatinină/24 ore, în timp ce litiazicii homozigoţi excretă > 250 mg/1 g creatinină/24 ore (valori intermediare găsindu-se la heterozigoţi).

În cistinuria homozigotă, precum şi în cea **heterozigotă** - în grade variabile - este crescută şi excreţia urinară a argininei, ornitinei şi lizinei. De menţionat că pacienţii cu cistinurie heterozigotă prezintă un risc crescut de apariţie a litiazei oxalo-calcice.

Aminoacizii sunt filtraţi şi absorbiţi, aproape în totalitate, în tubul contort proximal. Excreţia excesivă de cistină şi de aminoacizi dibazici apare la valori sanguine normale sau scăzute, indicând un defect de reabsorbţie tubulară în mecanismul comun de transport al aminoacizilor dibazici. Un defect similar de transport există şi în celulele epiteliului intestinal. Proteina transportoare are o mai mare afinitate pentru ornitină şi arginină decât pentru lizină şi cistină. După administrarea orală de cistină, excreţia urinară a acesteia nu creşte, aşa cum se întâmplă la subiecţii normali: excreţia urinară a argininei, lizinei şi ornitinei administrate oral este variabilă şi adesea scăzută. Studiile efectuate prin perfuzie jejunală au demonstrat că defectul de absorbţie a argininei se produce prin acelaşi mecanism ca şi al cistinei (in vitro studiile efectuate pe eşantioane de mucoasă jejunală obţinute prin biopsie endoscopică au confirmat prezenţa defectelor de transport intestinal al acestor aminoacizi). Studiile familiale au relevat că transportul acestor aminoacizi este heterogen; acest fapt, alături de pattern-ul excreţiei urinare pentru cei patru aminoacizi, permite clasificarea cistinuriei homozigote în trei tipuri.

C. CLASIFICAREA FUNCŢIONALĂ A CISTINURIEI

Defecte de transport	Tip I	Tip II	Tip III
INTESTIN			
Transport in vitro	- absenţa transportului argininei, lizinei, cistinei; - transport normal al cisteinei;	- absenţa transportului lizinei; - transport redus al cistinei;	- transport redus sau N al cistinei; - transport redus al lizinei;
Cistină oral	- fără creştere plasmatică a cistinei.	- fără creştere plasmatică a cistinei.	- creştere uşoară a cistinei plasmatice.
RINICHI			
Transport in vitro	- normal pentru cistină şi cisteină; - redus pentru lizină.	————————	- normal pentru cistină; - redus pentru lizină.
Excreţia urinară a aminoacizilor	- crescută pentru cistină, lizină, arginină şi ornitină.	- crescută pentru cistină, arginină, lizină şi ornitină.	- crescută pentru cistină, arginină, lizină şi ornitină.
Excreţia urinară a aminoacizilor la heterozigoţi	normală	- normală pentru cistină şi lizină	- normală pentru cistină şi lizină.

D. CLINIC

Cistinuria homozigotă apare cu o frecvenţă de 1/10 000 - 1/15 000 în multe grupuri etnice. 2/3 din adulţii cu cistinurie fac parte din tipul I de boală (homozigoţi).

Litiaza cistinică reprezintă 1 - 2% din litiaza de tract urinar.

Formarea calculilor de cistină apare, de obicei, în decada a doua sau a treia de viaţă, dar poate apărea şi la sugari.

Semnele şi simptomele sunt cele tipice de urolitiază: hematurie, durere lombară, colică renală, uropatie obstructivă şi infecţie.

Litiaza recurentă poate conduce la insuficienţă renală.

E. DIAGNOSTIC

- Prezenţa cistinei în calculii tractului urinar este **patognomonică** pentu cistinurie.
- Deoarece circa 50% din calculii pacienţilor cistinurici au o compoziţie mixtă, iar 10% pot să nu conţină cistină detectabilă este necesară efectuarea **testului cu nitroprusiat** la toţi pacienţii cu urolitiază (pentru excluderea diagnosticului). Testul este pozitiv (apariţia colorației roşii) şi la anumiţi pacienţi cu formă heterozigotă, la bolnavi cu hipercistinurie, homocistinurie, beta-mercaptolactat cisteinurie, precum şi în cazul prezenţei acetonei în urină.
- Se observă **cristale hexagonale de cistină** în sedimentul urinar, patognomonice, la pacienţii care nu au luat sulfonamide.
- **Diagnosticul pozitiv** de cistinurie depinde de **demonstrarea pattern-ului caracteristic de excreţie a aminoacidului în urină.** Excreţia selectivă de cistină, lizină, arginină şi ornitină poate fi pusă în evidenţă prin **cromatografia pe hârtie** sau prin **electroforeză**, iar determinările cantitative se fac prin cromatografie în coloană. Cuantificarea este importantă pentru diferenţierea anumitor forme heterozigote de cele homozigote şi pentru demonstrarea scăderii excreţiei cistinei libere în timpul terapiei.

F. TRATAMENT

Terapia este destinată reducerii excreţiei urinare a cistinei şi creşterii solubilităţii ei urinare.

- Dieta cu **restricţie de metionină,** care este un precursor al cistinei, ar reduce excreţia urinară a acesteia, dar metionina fiind un aminoacid esenţial, această metodă terapeutică nu poate fi aplicată în practică.
- Baza tratamentului clinic o constituie scăderea concentraţiei urinare a cistinei prin **mărirea volumului urinar,** ceea ce scade riscul precipitării. Poate fi necesar un aport de 4000 ml/zi pentru că pacienţii pot excreta până la 1 g cistină/zi, iar limita solubilităţii este de 300 mg/l la un pH de 7,5.

Pacienţii trebuie să înţeleagă faptul că apa este un medicament.

- **Alcalinele** pot creşte pH-ul urinar la 7,9; administrarea de bicarbonat de sodiu, acetazolamidă şi policitraţi, necesară pentru menţinerea unui pH alcalin persistent, este periculoasă prin creşterea riscului apariţiei altor calculi (oxalat de calciu, fosfat de calciu, fosfat amoniaco-magnezian) şi chiar a nefrocalcinozei.
- Terapia cronică cu **D-penicilamină** este adecvată atunci când litiaza a devenit refractară la dietă, lichide şi terapia cu alcaline. Acest medicament leagă cistina şi scade tendinţa ei de precipitare; este de 50 ori mai solubilă decât cistina şi se administrează în doze de 1-3 g/zi. Datorită **reacţiilor ei adverse** - boala acută a serului, agranulocitoză, pancitopenie, glomerulonefrite imune, sindromul Goodpasture - folosirea sa este limitată.

S-a dovedit a fi mai eficace şi cu efecte secundare mai puţin frecvente decât D-penicilamina, o nouă substanţă - **alfa-mercaptopropionilglicina** - care scade concentraţia urinară a cistinei libere.

- **Suplimentul de zinc** se poate administra pentru a preveni efectele secundare ale D-penicilaminei ca anosmia şi pierderea gustului. Apariţia rash-ului cutanat şi a sindromului nefrotic impun oprirea tratamentului.
- S-a demonstrat şi că administrarea de **glutamină** în doze de 3-8 g/zi ar reduce excreţia cistinei.
- Când tratamentul medical este depaşit este necesară intervenţia urologică.
- Se poate încerca transplantul renal atunci când există insuficienţă renală.

XII. LITIAZA INFECŢIOASĂ

A. GENERALITĂŢI

Calculii de infecţie - struvită ($MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$) se formează în pelvis şi calice când tractul urinar este infectat prin degradarea bacteriană a ureei, frecvent de către Proteus. Calculii de struvită tind să-şi mărească dimensiunile, creşterea lor fiind rapidă. Frecvent cuprind sistemul colector renal, luând aspect de **litiază coraliformă;** cresc din nou după intervenţia chirurgicală efectuată pentru îndepărtarea lor datorită unor mici fragmente infectate restante. Rinichii sunt afectaţi, de obicei, prin **obstrucţie şi infecţie.** Datorită dimensiunilor acestor calculi, pielolitotomia este dificilă; hemoragia este frecventă; frecvent este necesară nefrectomia. Calculii de infecţie sunt cei mai distructivi şi mai greu de controlat.

B. Actuala **compoziţie a calculilor de struvită** la oameni este variabilă, predominând **carbonatul de apatită** ($Ca_{10}(PO_4)_6 \cdot CO_3$) împreună cu **struvita**. Prezenţa struvitei implică întotdeauna infecţia de tract urinar cu germeni care degradează ureea.

Ureaza bacteriană degradează ureea în:

$$(NH_2)-C=O \rightarrow H_2O + 2NH_3 + CO_2$$

Amoniacul hidrolizează spontan pentru a forma NH_4OH, în timp ce CO_2 împreună cu apa formează H_2CO_3 şi apoi HCO_3^-. pH-ul urinar creşte datorită hidrolizei amoniacului. La un pH crescut, HCO_3^- îşi pierde protonul pentru a deveni CO_3^{2-}.

Condiţiile urinare produse de ureoliză sunt unice. În mod normal, NH_4^+ urinar creşte doar în prezenţa unei încărcături acide sau a depleţiei de potasiu, condiţii de pH urinar redus şi concentraţie urinară neglijabilă de bicarbonat. În ATR tip I, urina este alcalină şi poate conţine bicarbonat, mai ales în timpul tratamentului cu alcaline, dar nivelul urinar al NH_4^+, deşi pare relativ crescut pentru pH-ul existent, este de fapt scăzut în valoare absolută. Şi în alte condiţii de urină alcalină - de exemplu în abuzul de alcaline - NH_4^+ urinar este scăzut.

S-a observat că numai în infecţii este prezentă ureaza în urină şi că numai ea poate creşte NH_4^+, pH-ul şi concentraţia de carbonat în acelaşi timp. Deci nu este surprinzător faptul că litiaza struvită apare numai în infecţii şi că întotdeauna conţine carbonat de apatită. Urina normală este subsaturată în ceea ce priveşte struvita, astfel încât ne putem aştepta la disoluţia calculilor în urma tratamentului antibacterian, dacă acesta are efect în eradicarea infecţiei. Urina normală nu trebuie să fie subsaturată în ceea ce priveşte carbonatul de apatită, care este doar metastabil; astfel, cu sau fără infecţie, dizolvarea calculilor depinde de concentraţia de apatită.

C. BACTERIOLOGIE

Speciile Proteus (vulgaris, mirabilis, morgagni, rettgeri) şi Providencia - izolate - au urează în 92 - 99% din cazuri.

Mai conţin urează:

- Klebsiella pneumoniae - 64%
- Serratia marcescens - 29%
- Serratia liquefaciens - 5%
- Enterobacter aerogenes - 2,6%

} - izolate -

Nici E. Coli şi nici Citrobacter - izolate - nu conţin urează.

Bacteriile produc suprasaturarea urinei, cristalele având tendinţa să se formeze în jurul lor. Ca urmare bacteriile constituie centrul fiecărui calcul din struvită-apatită; calculul format „apără" bacteriile de fluxul urinar. Fiecare fragment de calcul este infectat şi se poate dezvolta în tractul urinar: calculii se pot localiza în calice, vezica urinară şi pot crea focare metastatice dacă aderă de uroteliu.

D. FACTORI PREDISPOZANŢI

Calculii din calciu, acid uric sau cistină se pot infecta ca urmare a cistoscopiei, a cateterizării ureterale retrograde sau datorită intervenţiilor chirurgicale pe rinichi sau uretere.

Cateterizarea cronică a vezicii urinare favorizează infecţia, speciile de Proteus şi Pseudomonas predominând, în pofida terapiei antibacteriene. La pacienţii cu leziuni la nivel medular sau cu alte forme de vezică neurogenă creşte riscul apariţiei litiazei de struvită; dar acest tip de litiază poate apărea şi în absenţa oricărui factor predispozant. Adesea, aceşti calculi cresc fără a fi simptomatici.

Radiografiile efectuate datorită unor simptome de infecţie urinară recurentă, datorită hematuriei sau piuriei sau datorită unor simptome nelegate de tractul urinar, pot releva o litiază coraliformă care ocupă întreg sistemul colector renal.

E. TRATAMENT

Reacţia în faţa unui calcul coraliform şi a obstrucţiei şi distrugerilor tisulare produse de acesta este **îndepărtarea sa chirurgicală**.

Studiile au arătat că postoperator există recurenţă în 27% din cazuri, iar infecţia de tract urinar persistă postoperator în 41% din cazuri. A doua pielolitotomie este mult mai riscantă decât prima, iar litiaza renală coraliformă duce la nefrectomie în 50% din cazuri.

Tratamentul antibiotic şi măsurile conservatoare sunt de preferat intervenţiei chirurgicale, mai ales în cazul în care există un singur rinichi. Trebuie tratată orice tulburare metabolică.

Antibioterapia este indicată în funcţie de pattern-ul rezistenţei la antibiotice, dimensiunile calculilor putând fi reduse prin scăderea populaţiei bacteriene.

Se mai poate folosi tratamentul prin **irigare cu soluţii care pot dizolva struvita. Hemiacidrinul,** o soluţie de citrat acid - frecvent folosită - poate fi utilizat pentru a iriga pelvisul renal intact, neobstruat, deşi procedura este destul de riscantă; ea poate produce leziuni renale sau ureterale şi chiar sepsis. Această terapie se foloseşte de obicei ca adjuvant sau, mai rar, ca alternativă la intervenţia chirurgicală.

Alegerea între conduita conservatoare şi intervenţia chirurgicală este dificilă deoarece ambele metode sunt nesatisfăcătoare; ea poate fi influenţată de morbiditatea prin intervenţia chirurgicală şi apariţia recurenţelor. de durere, obstrucţie, afectare renală, febră, hemoragie.

O îmbunătăţire în tratament. pare să fie adusă de folosirea **acidului acetohidroxamic;** pH-ul urinar scade; calculii nu-şi mai măresc dimensiunile. Poate da cefalee, anemie hemolitică - dar aceste reacţii adverse sunt rar întâlnite.

XIII. LITIAZA VEZICALĂ

● Calculii vezicali pot fi:
- primari - secundari stazei, infecţiei, corpilor străini, imobilizării;
- secundari - din rinichi.

● În urma intervenţiilor chirurgicale pe vezica urinară, litogeneza se produce datorită necrozei tisulare de la nivelul inciziei şi nu datorită materialului de sutură. Litiaza vezicală este mai frecventă la bărbaţi; la femei apare mai rar şi apar datorită obstrucţiei vezicale sau prezenţei de corpi străini. La adult este mai frecventă, dar apare şi la copii în zonele endemice.

● Cea mai frecventă cauză a litiazei vezicale este reprezentată de **staza** care poate fi dată de: stricturi uretrale, hipertrofie benignă de prostată, diverticuli vezicali, disectazie de col vezical, traumatisme ale coloanei sacro-lombare. Frecvent litiaza vezicală se asociază cu prezenţa de corpi străini sau cu infecţia produsă în special de germeni ureazosecretori. Se citează cazuri de litiază vezicală în asociaţie cu schistozomiaza.

● **Tipul de calculi vezicali** depinde de tipul infecţiei, pH-ul urinar etc. Compoziţia acestor calculi este mixtă: din fosfat amoniaco-magnezian cu apatită sau din acid uric cu uraţi. Corpii străini intravezicali constitue, de obicei, nucleul calculilor (favorizând precipitarea cristalelor), dar pot exista şi corpi străini care nu favorizează precipitarea cristalelor cu formare de calculi.

● Calculii vezicali pot fi unici sau multipli, mici sau mari.

● **Complicaţiile litiazei vezicale** sunt: refluxul vezico-ureteral, anuria, infecţia şi retenţia de urină.

● Zone endemice pentru litiaza vezicală, mai ales la copii, sunt considerate India, Thailanda, Turcia.

● Frecvent calculii vezicali nu sunt observaţi pe radiografia renală simplă, deoarece majoritatea sunt radiotransparenţi; chiar calculii calcificaţi nu pot fi observaţi datorită structurilor osoase, fleboliţilor şi calcificărilor vasculare.

XIV. EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

● Nu există calcul inofensiv; mai rapid sau mai lent, prezenţa calculului în rinichiul care l-a format determină leziuni de amploare variabilă, de la leziuni microscopice până la nefromegalia gigantă pionefritică.

● Calculii fixaţi, mici sau coraliformi, care nu provoacă leziuni obstructive mari, sunt toleraţi clinic mult timp, nu provoacă suferinţă subiectivă majoră şi degradarea parenchimului este mai lentă. Mai agresivi pentru rinichi sunt calculii mobili.

● Litiaza renală poate da patru tipuri de complicaţii:
- de obstrucţie;
- de migrare;
- de infecţie;
- metaplaziile uroteliale precursoare malignităţii.

● Numărul de la început mare de calculi, bilateralitatea şi recidivele frecvente sunt caracteristice aşa numitelor litiaze „maligne".

● Complicaţia cea mai dramatică este **anuria calculoasă;** poate apărea la bolnavi cunoscuţi cu litiază renală, vechi eliminatori de calculi sau poate fi prima manifestare la un subiect aparent sănătos, în realitate litiazic ignorat. De obicei se instalează brusc, zgomotos, precedată de colica ureterală care însoţeşte migrarea calculului, dar este posibilă şi diminuarea treptată a diurezei sau instalarea tot bruscă, însă fără nici un simptom. Anuria este consecinţa obstrucţiei unicului rinichi funcţional existent (celălalt fiind absent congenital, extirpat chirurgical sau nefuncţional). **Infecţia urinară** este o complicaţie frecventă a litiazei renale. Datorită stazei urinare şi refluxului de urină din bazinet, germenii nosocomiali intestinali pot infecta căile urinare pe cale hematogenă, provocând **pielonefrită acută.** Refluxul pielo-interstiţial şi pielo-limfatic transferă germenii din cavităţi în interstiţii (de obicei grupul E. Coli, Enterobacter, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas), realizând **pielonefrita radiantă supurativă. Insuficienţă renală** se instalează doar dacă litiaza este bilaterală sau apare pe rinichi unic funcţional sau chirurgical, ca rezultat al distrucţiei hidrostatice, infecţioase sau asociate a parenchimului renal. În general, insuficienţa renală litiazică are o evoluţie îndelungată (ani de zile), cu degradare treptată a funcţiei renale, evoluţie în puseuri, cifre mici de retenţie azotată şi cu conservarea diurezei; dacă însă fenomenele de obstrucţie urinară predomină, distrucţia renală se face în timp mai rapid.

A. RĂSUNETUL LITIAZEI ASUPRA RINICHIULUI

1. Obstrucţia ureterală unilaterală

a. Faza iniţială (hiperemică) - durează 0-2 ore.

● Un calcul care migrează pe ureter poate bloca parţial sau total fluxul urinar. Blocarea totală a fluxului urinar realizează un tablou identic celui obţinut prin ligatura ureterului.

● Imediat după instalarea obstrucţiei fluxul sanguin renal creşte cu 15-20% printr-un mecanism de apărare ce încearcă să menţină homeostazia apei şi sării. Ca răspuns la creşterea presiunii ureterale se instalează **vasodilataţie pe arteriolele preglomerulare.** Această vasodilataţie apare chiar şi în cazul în care se administrează alfa-adrenergice sau se efectuează nefrectomie controlaterală; se consideră că vasodilataţia este datorată unui reflex miogenic care ar apărea în urma modificării presiunii transmurale parietale. Dacă presiunea transmurală scade - de exemplu în colaps - vasele se dilată pentru a menţine fluxul sanguin.

● În obstrucţia ureterală presiunea interstiţială creşte, iar presiunea transmurală scade, ceea ce explică vasodilataţia. Blocarea unui tub urinifer nu produce vasodilataţie pe aferentă deoarece lichidul filtrat tubular este modificat şi macula densa este sesizată de aceste modificări, scăzând rezistenţa renală (răspuns feed-back).

● Vasodilataţia din această fază iniţială poate fi abolită dacă se administrează indometacin sau alţi inhibitori de ciclooxigenază care inhibă sinteza de prostaglandine.

b. Faza medie - durează 2-6 ore.

● **Presiunea ureterală** rămâne la nivelul iniţial sau creşte; fluxul sanguin renal scade moderat sau chiar sub valorile iniţiale. Aceasta sugerează că vasoconstricţia eferentei încearcă să menţină filtratul glomerular după ce aferenta s-a dilatat.

● **Persistenţa obstrucţiei** face ca presiunea intratubulară să poată fi menţinută doar prin diminuarea reabsorbţiei tubulare şi scăderea fluxului sanguin renal.

c. Faza tardivă - durează 24 ore.

● Fluxul sanguin renal, presiunea ureterală şi filtratul glomerular scad, ceea ce dovedeşte că vasoconstricţia a înlocuit vasodilataţia.

● Se discută locul pe care îl ocupă tromboxanul, sistemul renină-angiotensină care ar avea acţiune vasocostrictoare pe arteriolele aferente, interlobulare, cu apariţia unor plaje neperfuzate ale cortexului renal.

d. Perioada postobstructivă

● Fluxul sanguin renal este scăzut cu 25-50% imediat după ridicarea obstrucţiei.

● Cantitatea filtratului glomerular va fi corelată cu durata obstrucţiei: 77% dacă obstrucţia a durat 1 săptămână; 34% la 2 săptămâni; 15% după 3 săptămâni. Scăderea filtratului glomerular rezultă din doi factori ai obstrucţiei prelungite:

- vasoconstricţia arteriolei aferente reduce presiunea filtrării capilarelor glomerulare în nefronii care continuă să funcţioneze;
- mulţi nefroni nu mai filtrează deoarece arteriolele interlobulare sunt supuse unei vasoconstricţii importante. Tromboxanul A_2 şi angiotensina II sunt răspunzători de vasoconstricţia fazei postobstructive.

2. În obstrucţia ureterală bilaterală faza hiperemică este mai puţin severă, dar la 24 ore fluxul sanguin renal scade cu 40-70%.

B. Rinichiul litiazic poate prezenta variate **leziuni macroscopice** care interesează toate structurile, în special cavităţile şi interstiţiul:

1. Nefrita litiazică se caracterizează iniţial prin infiltraţie muco-limfo-plasmocitară şi fibroblastică în interstiţiu, apoi apărând scleroză retractilă care sufocă nefronii.

2. Hidronefroza litiazică este rezultat al obstrucţiei incomplete a joncţiunii pieloureterale, în care presiunea endocavitară creşte lent, dar rămâne sub 70 cmH_2O; cavităţile se dilată, parenchimul este comprimat, subţiat şi treptat compromis.

3. Rinichiul mic scleroatrofic apare mai rar, fiind rezultatul ischemiei renale, consecinţă a reprimării fluxului sanguin datorită creşterii bruşte (peste 70 cmH_2O) a presiunii endocavitare, în absenţa infecţiei. Dacă infecţia urinară se adaugă, indiferent dacă este consecinţa calculului sau este anterioară lui, se suprapun leziuni de supuraţie interstiţială, iar mucoasa devine congestionată, edematoasă, polipoidă; se realizează astfel pielonefrita litiazică;

4. Uropionefroza sau **pionefroza calculoasă** se caracterizează prin supurarea tuturor elementelor componente: cavităţi, parenchim, atmosfera perirenală. Rinichiul este mărit de volum, neregulat, cu structură dispărută, cu cavităţile dilatate, comunicante, pline de puroi, calculi şi material amorf. Grăsimea perirenală infiltrată, uneori cu microabcese comunicante cu cavităţile renale purulente, aderă de rinichi, fixându-l de organele vecine.

5. Pielonefrita xantogranulomatoasă este o formă particulară de leziune litiazică în care sinusul şi parenchimul renal sunt sufocate de sclerolipomatoză nesupurativă, sugerând un aspect tumoral.

6. Cele mai frecvente **leziuni microscopice** datorate obstrucţiei sunt:

- dilataţie tubulară, turtire a celulelor epiteliale, atrofie a celulelor epiteliale;
- degenerescenţă coloidă a citoplasmei, necroză cu pierderea structurii tubulare;
- predominanţa infiltratelor interstiţiale cu polimorfonucleare, limfoplasmocite şi fibroblaşti, resturi de membrană bazală;

- număr redus al arteriolelor vizibile, cele restante fiind distorsionate, îngustate, alungite, sinuoase, adesea cu limitanta internă ruptă;
- stază venoasă;
- leziuni ale zonelor de implantare caliceală;
- leziuni focale de degenerescenţă coloidă în medulară şi corticală;
- necroze de tip citolitic la nivelul papilei al cărei vârf sau porţiuni mai mari se pot necroza şi detaşa, ducând la dispariţia piramidelor;
- transformare sclerolipomatoasă: tubi colabaţi, înlocuiţi cu ţesut fibros, glomeruli hialinizaţi, focare întinse de fibroză.

XV. TRATAMENTUL LITIAZEI RENALE

A. TRATAMENT MEDICAL

● Tratamentul medical modern al litiazei renale este capabil să prevină formarea unui nou calcul la majoritatea bolnavilor, să încetinească sau să stabilizeze creşterea calculilor existenţi, chiar să dizolve anumite tipuri de calculi. El poate fi specific în rarele cazuri de litiază metabolică urică sau cistinică, dar cel mai adesea este complementar şi preventiv în litiazele calcice şi de struvită.

● Pentru tratamentul cu succes al litiazei sunt esenţiale următoarele elemente:
- evaluarea corectă metabolică şi urologică a fiecărui caz;
- program complet adaptat pentru fiecare bolnav;
- cooperare deplină din partea bolnavului;
- un sistem de monitorizare a efectelor tratamentului.

● Tratamentul medical va fi adaptat fiecărui bolnav în funcţie de compoziţia calculului, starea rinichiului litiazic, starea rinichiului opus, valoarea funcţiei renale, mecanismul etiopatogenic al bolii, coexistenţele morbide, posibilităţile materiale ale bolnavului, gradul lor de cooperare la propria îngrijire. Tratamentul medical cuprinde măsuri generale şi de prevenire, aplicabile tuturor bolnavilor şi măsuri specifice unui anumit tip de litiază şi unui anumit bolnav.

1. Măsuri generale

a. Profilaxia litiazei se referă la evitarea sondajelor vezicale, a manevrelor endoscopice, terapia corectă a infecţiilor urinare. Frecvenţa relativ ridicată a acestor evenimente în antecedentele bolnavilor îndreptăţeşte recomandarea unei atitudini precaute în etichetarea infecţiilor urinare joase la femei drept afecţiuni banale care necesită terapie minimă.

b. Cura de diureză are atât efect curativ, împiedicând creşterea calculilor, cât şi efect profilactic, împiedicând apariţia nucleelor litogene.

Teoretic, aportul hidric trebuie să ducă la urini a căror concentraţie să nu depăşească 1010-1012 în mod permanent şi pe toată durata unei zile. Practic, se recomandă bolnavilor un aport hidric de ordinul a 2 l/m^2 şi, pentru a evita posibila hiperconcentrare nocturnă, se recomandă să bea lichide şi în cursul nopţii sau aportul de apă să ducă la o diureză de circa 2000 ml/zi. Înlocuirea apei prin băuturi - inclusiv ape minerale - poate duce la favorizarea litogenezei. Cura de diureză anuală cu ape oligominerale are efecte favorabile, dar durata sa este limitată şi nu poate înlocui cura permanentă de diureză.

2. Măsuri specifice

a. Tratamentul calculilor de infecţie (struvită)

Aşa cum am arătat, calculii de struvită se formează datorită acţiunii germenilor ureazici; atât prevenirea lor, cât şi împiedicarea creşterii lor implică o acţiune asupra germenilor prin **antibioterapie,** o acţiune asupra ureazei prin **antiureazice** şi o **acidifiere** pentru a combate pH-ul alcalin indus de urează. Această schemă trebuie asociată, în cazul calculilor de struvită, cu tratament chirurgical.

(1) Controlul infecţiei este problema esenţială ce trebuie rezolvată în acest tip de litiază. Acest lucru este dificil din mai multe cauze:

- sensibilitatea scăzută a germenilor ureazici la antibiotice;
- infectarea în profunzime a calculului nu permite decât o sterilizare temporară a urinei, câtă vreme nu s-a realizat intervenţia chirurgicală;
- persistenţa unui corp străin în căile urinare, inclusiv a suturilor chirurgicale, constituie un factor de întreţinere a infecţiei, de inactivare a antibioticelor;
- preţul ridicat al antibioticelor folosite;
- dificultatea obţinerii cooperării bolnavului într-o antibioterapie de lungă durată;
- dificultatea procurării, pe o perioadă lungă de timp, a unor antibiotice eficiente, cu nefrotoxicitate minimă.

Practic:

● în **preoperator,** în cazul unei intervenţii „la rece", se poate administra ampicilină injectabilă 4-6 g/zi + cotrimoxazol 2 g/zi; în cazul unei intervenţii"la cald", se poate administra ampicilină + aminoglicozid (gentamicină 3 mg/kg) sau cefalosporină din a treia generaţie. Atunci când starea bolnavului o permite, este bine ca antibioterapia să preceadă intervenţia chirurgicală cu 5-10 zile. În cazul prezenţei insuficienţei renale cronice sau/şi a recurgerii la hemodializă, dozele de antibiotice trebuie adaptate stării funcţionale renale şi pierderilor prin baia de dializă.

● în **postoperator** se poate continua cu aceleaşi antibiotice, în aceleaşi doze, timp de 10-14 zile; uneori, antibioterapia din postoperator poate dura până la 30 zile, impunându-se uneori şi schimbarea antibioticului, în funcţie de datele oferite de urocultură şi antibiogramă, de eventualele complicaţii survenite;

● în **ambulator,** după prima intervenţie, se continuă antibioterapia timp de 3 luni (ampicilină per os 2-3 g/zi sau/şi cotrimoxazol 2-4 cp/zi);

● la a doua intervenţie chirurgicală se poate folosi aceeaşi schemă ca la prima intervenţie;

● după a doua intervenţie se continuă terapia în ambulator timp de 3-6 luni;

● **antibioterapia de secundă intenţie** se utilizează la bolnavii cu stare septică sau când antibiograma impune acest lucru.

Această modalitate complexă de antibioterapie impune o bună cooperare a bolnavului şi, mai ales, o corectă dispensarizare a sa; din momentul diagnosticării litiazei, bolnavul trebuie luat în evidenţă, se întocmeşte un bilanţ clinic şi paraclinic cât mai complet, apoi se efectuează prima intervenţie chirurgicală; ulterior, în fiecare săptămână se vor efectua examenul sumar de urină, sedimentul urinar cantitativ, uroculturi cu antibiogramă. În cazul prezenţei IRC se vor recolta lunar ureea şi creatinina sanguine. După a doua intervenţie chirurgicală se impun aceleaşi măsuri timp de trei luni; în următorul an, investigaţiile menţionate vor fi repetate lunar şi trimestrial în următorii 5 ani; anual se va efectua urografia intravenoasă.

(2) Încercarea de **acidifiere a urinei** cu clorură de amoniu sau alte substanţe este ineficientă, adăugându-se riscul scăderii acţiunii antibioticelor în mediu acid.

(3) Administrarea de **acid acetohidroxamic,** un inhibitor de urează, scade saturaţia urinară în struvită şi întârzie formarea calculilor. În **doză** de 250 mg de 3 ori/zi, previne apariţia unor noi calculi şi inhibă creşterea calculilor deja existenţi la pacienţii cu infecţii cronice cu germeni ureazici; în plus, la unii bolnavi, poate duce la dizolvarea calculilor de struvită. Pe termen lung, terapia cu acid acetohidroxamic poate da efecte secundare minore, dar unii bolnavi pot dezvolta tromboză venoasă profundă.

b. Tratamentul litiazei urice

Calculul radiotransparent de acid uric sau de urat de sodiu poate fi adesea rezolvat numai prin tratament medical.

(1) Pe lângă **cura de diureză,** se impune **restricţie purinică** atunci când uricozuria depăşeşte 800 mg/zi. Pentru practica medicală se va reţine că există alimente lipsite de purine (ouă, făină de grâu, pâine albă, orez, morcovi, ceapă, roşii, banane, ananas, piersici, caise, prune, mere, pere, struguri, portocale, alune, nuci, lapte, unt, brânzeturi, grăsimi vegetale, ulei, zahăr, miere) şi alimente bogate în purine (viscere, peşte, extracte de

carne, carnea tânără, cacao, ciocolată, cafeaua, lintea, carnea de oaie, păsări, spanac, sparanghel, conopidă, alte leguminoase).

(2) Alcalinizarea are dublu scop:

● dizolvarea calculilor prezenţi, mai ales dacă este vorba de calculi de urat de sodiu care se dizolvă la pH > 6,5.

● rol preventiv, cunoscut fiind faptul că acidul uric este puţin solubil, iar uraţii sunt foarte solubili; la pH 7 găsim numai uraţi.

Mijloacele de alcalinizare sunt numeroase:

● bicarbonatul de sodiu 4-5 linguriţe/zi; este **contraindicat** la bolnavii cu insuficienţă cardiacă şi la hipertensivi; în plus, administrarea sa se poate complica prin formarea de calculi calcici.

● citratul de potasiu 30-60 mEq/zi în două prize este capabil să menţină un pH urinar în jur de 6,5.

● THAM 4-12 g/zi sub formă de sirop, piperazină, ape bicarbonatate etc.

Trebuie evitată alcalinizarea urinei la un pH peste 7 pentru că există riscul precipitării fosfatului de calciu (hidroxiapatită) şi formării de calculi calcici.

(2) Dacă există **hiperuricozurie** sau **hiperuricemie** se recomandă administrarea de **allopurinol** în doze de 200-300 mg/zi la cei cu boală medie şi 400-600 mg/zi la cei cu tofi gutoşi. Allopurinolul inhibă xantinoxidaza, enzimă care produce conversia hipoxantinei în xantină şi a xantinei în acid uric; ca urmare, scade uricemia şi uricozuria. La începutul tratamentului pot surveni atacuri acute de gută, iar la bolnavii care au deficienţă de hipoxantin-fosforibozil- transferază pot apărea calculi de xantină.

(3) Au fost comunicate rezultatele administrării **urat-oxidazei,** enzimă care metabolizează acidul uric până la alantoină, substanţă solubilă, eliminată uşor urinar; inconvenientul major este administrarea parenterală.

c. Tratamentul medical al litiazei calcice

● De mare utilitate este cunoaşterea tulburărilor metabolice care au dus la formarea de calculi calcici, terapia fiind diferenţiată în funcţie de mecanismul patogenic.

● În **litiaza calcică, cura de diureză** păstrează aceeaşi valoare, dar regimul alimentar are valoare discutabilă; pentru ca oxaluria să atingă limite precipitabile numai din ingestie, un individ ar trebui să mănânce zilnic, timp de mai multe zile, câte 63 kg roşii. În litiaza calcică se recomandă reducerea moderată din alimente a hidrocarbonatelor, laptelui, brânzeturilor (dacă există hipercalciurie).

● În **litiaza oxalocalcică** se recomandă restricţie moderată în alimentaţie oxaloforă şi oxaligenă, cu evitarea restricţiei severe a calciului alimentar deoarece în intestin calciul se combină cu oxalatul alimentar, diminuându-i absorbţia.

● Trebuie menţionat de la început că, exceptând litotripsia extracorporeală ultrasonică, nu există nici un tratament medical capabil să dizolve calculii calcici.

(1) Hipercalciuria absorbtivă

● **Fosfat de celuloză**

Deşi nu există un tratament capabil să corecteze anomalia de bază din hipercalciuria prin hiperabsorbţie, se pot folosi diverse medicamente care scad excreţia renală a calciului. **Fosfatul de celuloză** este o răşină schimbătoare de ioni neresorbabilă care leagă calciul şi inhibă reabsorbţia calciului; această inhibiţie este produsă prin scăderea concentraţiei calciului intraluminal disponibil pentru absorbţie şi nu prin interferarea cu mecanismele de transport tubular ale calciului.

Există trei **complicaţii** principale ce pot apare în timpul terapiei cu fosfat de celuloză:

- poate produce o balanţă calcică negativă cu stimulare paratiroidiană secundară când este folosit la bolnavi cu absorbţie intestinală de calciu normală sau cu hipercalciurie renală;
- poate produce depleţie de magneziu prin legarea acestuia;
- poate produce hiperoxalurie secundară prin legarea cationilor bivalenţi în tractul intestinal, scăzând formarea de complexe oxalat - cationi bivalenţi şi crescând oxalatul disponibil absorbţiei intestinale.

Aceste complicaţii pot fi prevenite prin folosirea medicamentului numai în hipercalciuriile absorbtive, suplimentarea de Mg per os, restricţie moderată în alimente bogate în oxalat.

Fosfatul de celuloză poate fi folosit la bolnavii cu hipercalciurie absorbtivă tip I severă (Ca urinar > 350 mg/zi), la bolnavii rezistenţi sau care nu tolerează tiazidele sau la cei cu osteoporoză.

Doza folosită este de 10-15 g/zi.

● **Tiazide**

Deşi nu scad absorbţia intestinală a calciului, tiazidele sunt folosite în hipercalciuria absorbtivă datorită acţiunii lor hipocalciurice şi datorită preţului mult mai redus comparativ cu cel al fosfatului de celuloză. Tiazidele au efect limitat pe termen lung. În ciuda unui efect iniţial de scădere a excreţiei de calciu, absorbţia intestinală a calciului rămâne persistent crescută; aceste studii au arătat că calciul reţinut poate fi stocat în oase după câţiva ani de tratament; cu timpul însă, creşterea densităţii osoase se stabilizează şi efectul hipocalciuric al tiazidelor se atenuează. Astfel, tiazidele s-au dovedit a scădea turnover-ul osului şi această stare interferă cu stocarea calciului în oase. În hipercalciuria renală tiazidele nu modifică densitatea osoasă.

Nici fosfatul de celuloză, nici tiazidele nu corectează defectul primar al hipercalciuriei absorbative.

La bolnavii cu risc de afectare osoasă (copii în creştere, femei la menopauză) sau care au deja osteoporoză tiazidele sunt de primă alegere. Când tiazidele îşi pierd acţiunea hipocalciurică, pot fi înlocuite temporar, pentru circa 6 luni, cu fosfat de celuloză, apoi se reintroduc. Este necesară **suplimentarea cu potasiu** în tratamentul cu tiazide, preferabil cu **citrat de potasiu** pentru a preveni hipopotasemia şi hipocitraturia. De exemplu, se poate administra triclormetiazidă 4 mg/zi sau hidroclorotiazidă 50 mg/12 ore + citrat de potasiu 15-20 mg de 2 ori pe zi. Sau se poate asocia amilorid cu tiazide, fără suplimentare de potasiu.

În **hipercalciuria absorbtivă tip II** nu este necesar nici un tratament întrucât defectul fiziologic nu este aşa de sever ca în tipul I. La aceştia, o **dietă săracă în calciu** (400-600 mg/zi) şi **cura de diureză** (diureză peste 2 l/zi) sunt suficiente.

● **Ortofosfaţi**

Ortofosfatul neutru sau alcalin de sodiu sau de potasiu 0,5 g de 3-4 ori/zi este indicat în hipercalciuria absorbtivă dependentă de vitamina D deoarece creşte sinteza $1,25(OH)_2D$. Scad excreţia urinară a calciului prin efect direct pe reabsorbţia tubulară şi prin legarea calciului în tractul intestinal. Fosforul urinar creşte în timpul tratamentului. Ortofosfaţii reduc saturaţia urinară în oxalat de calciu, dar cresc saturaţia în brushită. Stimulează activitatea inhibitorilor urinari prin stimularea excreţiei renale de pirofosfat şi de citrat. Tratamentul de lungă durată poate duce la **calcificări ale ţesuturilor moi** şi **stimulare paratiroidiană.**

Ortofosfaţii sunt **indicaţi** în pierderile renale de fosfaţi asociate cu hipercalciurie; **contraindicaţi** în litiaza asociată cu infecţie.

(2) Hipercalciuria renală

● **Tiazidele** - sunt tratamentul ideal; ele corectează pierderile renale de calciu prin creşterea reabsorbţiei calciului în tubii distali şi prin depleţia de volum extracelular; stimulează reabsorbţia calciului în tubii proximali. Corectarea HPTH secundar normalizează nivelul seric al vitaminei $1,25(OH)_2D_3$ şi absorbţia intestinală a calciului. Saturaţia urinară în oxalat de calciu şi brushită scade prin scăderea excreţiei urinare a calciului. În plus, tiazidele cresc activitatea inhibitorilor urinari, printr-un mecanism incomplet cunoscut.

Doze:

- hidroclorotiazidă 50 mg de 2 ori/zi;
- clortalidonă 50 mg/zi;
- triclormetiazidă 4 mg/zi.

Este necesară **suplimentarea cu potasiu** (circa 40 mEq/zi) pentru a preveni hipopotasemia şi hipocitraturia. Folosirea concomitentă de triamteren, diuretic economisitor de potasiu, alături de tiazide, trebuie făcută cu precauţie, întrucât s-au comunicat cazuri de litiază sub tratament cu triamteren.

Tiazidele sunt **contraindicate** în HPTH primar deoarece pot agrava hipercalcemia.

(3) Hiperparatiroidism primar

● Tratamentul de elecţie în HPTH primar este **paratiroidectomia**. După rezecţia ţesutului tumoral, calciul urinar revine la normal concomitent cu scăderea calcemiei şi a absorbţiei intestinale a calciului; scade saturaţia urinară în oxalat de calciu şi în brushită şi limita metastabilităţii acestor săruri calcice creşte. Rata formării de noi calculi scade dacă nu este prezentă infecţia tractului urinar. Paratiroidectomia este **contraindicată** în HPTH secundar din hipercalciuria renală şi în hipercalciuria absorbtivă.

● Nu există tratament medical pentru litiaza din HPTH primar. Pot fi administraţi **ortofosfaţi** în boala cu severitate medie, dar au eficacitate limitată; aceştia se pot administra atunci când tratamentul chirurgical nu se poate efectua. Administrarea de **estrogeni** poate scădea calciul urinar şi seric la femeile la menopauză şi cu HPTH primar.

(4) Litiaza oxalocalcică la hiperuricozurici

● Terapia de elecţie este **allopurinolul** 300 mg/zi, care scade sinteza acidului uric şi scade excreţia urinară de acid uric. Trebuie asociat cu **dietă săracă în purine.** Scăderea excreţiei urinare a acidului uric creşte limita metastabilităţii urinare a oxalatului de calciu; astfel este întârziată nucleerea spontană a oxalatului de calciu, prin inhibiţia cristalizării acestuia produsă de uratul monosodic. Este necesară o **restricţie moderată de sodiu** deoarece sodiul creşte cristalizarea oxalatului de calciu în prezenţa uratului monosodic.

● O alternativă de tratament poate fi **citratul de potasiu** 30-60 mg/zi în mai multe prize; acesta scade saturaţia urinară în oxalat de calciu formând complexe cu calciul; inhibă cristalizarea oxalatului de calciu produsă de urat. Citratul de potasiu este util în special la bolnavii cu hiperuricozurie mică-moderată (< 800 mg/zi), în care este prezentă şi hipocitraturia. Allopurinolul este preferat la bolnavii cu hiperuricozurie mai severă, în special dacă este prezentă şi hiperuricemia.

(5) Hiperoxaluria intestinală

● La bolnavii cu afecţiuni ileale se indică administrarea de cantităţi crescute de **calciu** oral (0,25-1 g de 4 ori/zi) sau de **magneziu.** Deşi oxalatul urinar poate scădea (prin legarea de ioni bivalenţi), concomitent poate apărea o creştere a calciului care diminuă eficacitatea terapiei. **Colestiramina** (4 g de 4 ori/zi) nu produce o scădere importantă a oxalatului urinar. Înlocuirea grăsimilor din dietă cu **trigliceride cu lanţuri medii** poate fi utilă la bolnavii cu malabsorbţie. Unii pacienţi pot avea hipomagneziemie prin scăderea absorbţiei intestinale a magneziului. Deoarece magneziul poate forma complexe cu oxalatul, hipomagneziemia poate creşte saturaţia urinară a oxalatului de calciu.

● Suplimentarea orală de magneziu corectează hipomagneziemia, dar poate agrava diareea. Terapia cu **citrat sau gluconat de potasiu** (60 mg/zi) corectează hipopotasemia şi acidoza metabolică şi poate creşte citratul urinar.

● **Cura de diureză** are aceeaşi valoare ca şi în celelalte tipuri de litiază. În prezenţa unor pierderi intestinale mari de lichide. este necesară administrarea unui agent antidiareic. Administrarea de citrat de calciu scade oxalatul urinar prin legarea oxalatului în tractul intestinal, creşte citratul urinar şi pH-ul urinar; în final, poate corecta malabsorbţia calciului. Dacă se dezvoltă hipercalciurie în timpul terapiei cu citrat de calciu, se pot adăuga **tiazide.**

(6) Litiaza oxalocalcică hipocitraturică

Se recurge, de obicei, la tratament cu **citrat de potasiu,** care normalizează citratul urinar, scade saturaţia urinară şi inhibă cristalizarea sărurilor calcice. Deoarece hipocitraturia apare în diferite afecţiuni, tratamentul se va trata separat.

● **Acidoza renală tubulară distală**

Tratamentul cu citrat de potasiu corectează acidoza metabolică şi hipopotasemia din ATR distală. Sunt necesare **doze mari:** până la 120 mEq/zi. Prin corecţia acidozei, calciul urinar se normalizează, iar creşterea de pH urinar este mică. Terapia cu citrat de potasiu scade saturaţia urinară în oxalat de calciu prin scăderea calciului urinar şi prin formarea de complexe calciu- citrat. Saturaţia în fosfat de calciu nu creşte pentru că creşterea fosfatului este mică şi este compensată prin scăderea calcemiei ionice. În plus, citratul are efect direct de creştere a activităţii inhibitorilor urinari.

● **Stările diareice cronice**

Dozele de citrat de potasiu necesare corecţiei hipocitraturiei depind de severitatea acidozei. Dozele variază între 60-120 mg/zi în mai multe prize.

● **Hipocitraturia** poate fi secundară administrării de tiazidice (prin hipopotasemie cu acidoză intracelulară secundară). De aceea. suplimentarea de potasiu per oral, de preferinţă sub formă de citrat de potasiu, trebuie făcută la toţi pacienţii care primesc tiazide. Citratul de potasiu este la fel de eficient în prevenirea hipopotasemiei ca clorura de potasiu, dacă nu există deficienţă severă de clor; în plus, creşte excreţia citratului.

d. Tratamentul medical al litiazei cistinice

● Obiectivul major al tratamentului cistinuriei este scăderea concentraţiei urinare de cistină sub limita solubilităţii sale (200-300 mg/l). Tratamentul este adesea ineficace, mai ales la cistinuricii homozigoţi, datorită nivelului mare al cistinuriei.

● **Tratamentul de primă intenţie** constă în **cura de diureză** (cu realizarea unei diureze de peste 2500 ml/zi - ceea ce este dificil de realizat) şi administrarea orală de **substanţe alcaline** (citrat de potasiu sau bicarbonat de sodiu) în doze suficiente pentru a menţine pH-ul urinar între 6,5-7. De asemenea se poate impune **restricţie moderată de proteine** (nu la copii).

● Dacă acest tratament conservator este ineficace, se poate folosi **D-penicilamină** (20 mg/kg/zi) sau **alfamercaptopropionilglicină** (1-2 g/zi în mai multe prize). D-penicilamina creşte solubilitatea cistinei în urină prin formarea de complexe disulfidice solubile cu cistina. Are numeroase **efecte secundare:** granulocitopenie, sindrom nefrotic, anemie aplastică, dermatită etc. Alfamercaptopropionilglicina are efecte adverse mai mici.

B. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL NEFROLITIAZEI

10-20% din calculii renali necesită tratament chirurgical.

1. Litrotiţia extracorporeală

O undă de şoc poate fi generată printr-un impuls electric între 2 electrozi situaţi în primul focar al unei semielipsoide în mediu acvatic; această undă reflectată pe pereţii elipsoidei se focalizează într-un punct F_2, exterior elipsoidei; energia eliberată în acest punct F_2 este capabilă să fragmenteze calculii renali. Pentru a aplica acest principiu fizic la distrugerea calculilor renali, a fost necesară punerea la punct a unui sistem fiabil pentru reperarea calculilor şi a unui sistem de poziţionare a calculului în raport cu elipsoida pentru ca litiaza să fie localizată cu exactitate în al doilea focar al elipsoidei. Sistemul de reperare a calculilor constă în două tuburi de amplificare a luminozităţii a căror fascicule axiale se încrucişează în focarul elipsoidei. Axa fascicolului fiind reperată pe fiecare ecran printr-o cruce, calculul poate fi îndreptat spre punctul F_2 printr-un sistem de poziţionare a bolnavului, capabil să efectueze mişcări de translaţie în cele 5 planuri ale spaţiului. Acest sistem de localizare şi poziţionare permite vizualizarea calculilor radioopaci, efectuarea dezintegrării şi urmărirea progresiei dispariţiei calculilor.

Litotritoarele clasice conţin următoarele elemente:

- baia este o cuvă de oţel inoxidabil de 1,75 x 0,80 m şi 80 cm adâncime; capacitatea este de 0,8 metri cubi.Umplerea se face cu apă la 37°C şi un sistem de evacuare echipat cu o pompă permite o vidanjare rapidă;

- sistemul de „tir": alimentare cu înaltă tensiune şi un ansamblu generator de impulsuri fie autonom, fie manual, fie comandat printr-un sistem de impulsie - acest semnal poate fi reprezentat de unda R a electrocardiogramei înregistrată prin monitorizare electrocardioscopică. Sistemul de producere a impulsurilor mai are în componenţă un transformator de impulsuri, un condensator, un sistem de întrerupere (Spark gap) şi un semi-elipsoid;

- sistemul de poziţionare a elipsoidei este un suport cu 3 motoare care permit deplasarea elipsoidei în cele 3 axe ale spaţiului; fiecare motor este conectat la un computer printr-o interferenţă;

- sistemul de localizare: o undă sectorială de 5 MHz, un aparat de ecografie de utilizare curentă fixat la extremitatea unui braţ articulat. Sonda poate fi poziţionată într-un plan frontal în toate poziţiile dorite datorită celor 3 articulaţii pe care le are; o posibilitate de rotaţie în jurul unui ax vertical trecând prin suportul braţului datorită unui potenţiometru sinus-cosinus permite o explorare în rotaţie în jurul acestui ax; nu sunt posibile mişcări de translaţie. Cunoscând fiecare unghi al braţului şi lungimea fiecărui segment, este posibil să calculăm

coordonatele în spaţiu ale extremităţii sondei de ecografie în raport cu un punct fix al braţului. Datele aferente unghiurilor fiecărei articulaţii sunt oferite de un ordinator personal.

- suportul bolnavului, din lemn, permiţând o poziţie confortabilă, prezintă un orificiu de 50 x 40 cm la nivelul regiunii lombare pentru a permite un examen ecografic;
- computer necesar calculării coordonatelor X, Y şi Z ale extremităţii sondei;
- un sistem radiologic de control.

Rezultatele imediate şi pe termen lung sunt influenţate de talia calculului, masa de detritusuri formate şi prezenţa unei obstrucţii înalte (care rezultă adesea din acumularea masivă de mici fragmente de calcul).

Indicaţia ideală este calculul mai mic de 1,5 cm situat în bazinet sau calice. Rezultate foarte bune pot fi obţinute prin combinarea nefrolitotripsiei percutane şi a litotripsiei prin unde de şoc; acest procedeu este foarte bun pentru calculii de mari dimensiuni conţinuţi într-un sistem colector dilatat, ca şi pentru extensiile intercaliceale ale acestui calcul, cu condiţia ca infundibulul să nu fie prea stenozat (situaţie în care chirurgia deschisă rămâne indispensabilă). Litotriţia extracorporeală are rezultate benefice în 30-70% din cazuri (îndepărtarea calculului) şi un procent de complicaţii de 20-50%;

2. Ureteroscopia

Introducerea ureterorenoscopiei a modificat atitudinea terapeutică faţă de calculii ureterali simptomatici (situaţie asemănătoare cu introducerea litotripsiei).

Ureteroscopul rigid a fost folosit pentru fragmentarea calculilor ureterali prin litotripsie ultrasonică şi electrohidraulică.

Ureteroscopul fllexibil, deflectabil a permis un acces pe ureterul superior şi intrarenal cu litotripsie urmată de irigarea locală cu soluţii „antilitogene", care aveau de fapt un efect de spălare a calculului. Cele mai folosite metode actuale utilizează litotriţia electrohidraulică şi cu laser. Litotriţia cu ultrasunete este folosită doar pentru calculi ureterali mici. Decizia fragmentării intracorporeale este luată în funcţie de natura calculului şi de experienţa urologului.

3. Litotomia „deschisă"

Este folosită în eşecurile litotriţiei extracorporeale şi ale ureteroscopiei.

Ca primă intenţie poate fi recomandată bolnavilor obezi, la care detectarea şi localizarea ultrasonografică a calculilor este dificilă; o altă **indicaţie** o reprezintă calculii dezvoltaţi într-un ureter dilatat, cu obstrucţie distală.

Pentru calculii coraliformi în care ramificaţiile reprezintă componenta esenţială a calculului este indicată **pielolitotomia.**

Nefrolitotomia bivalvă este indicată în calculii coraliformi dar, aşa cum am menţionat, reduce funcţia rinichiului cu 20-30%, mai ales că uneori impune nefrectomii parţiale. Menţionăm că în pionefroza calculoasă şi în rinichiul suculent (rinichi burat de microabcese) se impune nefrectomia bivalvă; **nefrostolitotomia percutană** are rezultate benefice în 75-90% din cazuri, cu o rată a complicaţiilor de 20-40%.

4. Alegerea tehnicii chirurgicale

a. Calculul mic

- Indicaţia majoră o reprezintă litotriţia extracorporeală cu unde de şoc.
- Tratamentul de a doua intenţie este reprezentat de nefrostolitotomia percutană.
- Calculii duri de cistină şi oxalat de calciu, mai ales la obezi, pot fi consideraţi indicaţii de primă intenţie în nefrostolitotomia percutană.
- Eşecurile acestor două tehnici reprezintă indicaţii ale litotomiei deschise.

b. Calculii mari

- Eficienţa fragmentării extracorporeale scade la calculii peste 2 cm; nefrolitotomia percutană este tratamentul de elecţie.
- Similar calculilor mici, litotomia deschisă rămâne o tehnică chirurgicală „de rezervă".

c. Calculii coraliformi

- Calculii cu dimensiuni mai mari de 3 cm, mai ales în cazul coexistenţei unei malformaţii renale, au indicaţie de indicaţie chirurgicală (litotomia deschisă).
- Utilizarea litotriţiei extracorporeale cu unde de şoc ca monoterapie are rezultate favorabile în < 30% din cazuri pentru calculii >3 cm, cu sau fără ramificaţii.

● Completa ablaţie a calculului coraliform este scopul oricărui tratament în litiaza coraliformă deoarece reinfecţia cu germeni ureazosecretori şi reiniţierea litogenezei este regulă după maxim 7 zile după o intervenţie chirurgicală care nu a îndepărtat în totalitate calculul coraliform.

● Litotomia deschisă (nefrolitotomia bivalvă) reuşeşte să îndepărteze calculul în 65-90% din cazuri, dar frecvenţa complicaţiilor este mare (>50%), cu reducerea evidentă a numărului de nefroni funcţionali.

● Nefrolitotomia percutană are rezultate favorabile în 60-95% din cazuri, complicaţii apar la 20-60%.

● Cei mai mulţi autori recomandă tratament iniţial percutan pentru fragmentarea calculului şi utilizarea litotriţiei extracorporeale în cazul în care se observă reţinerea unor fragmente de calculi în tractul urinar (succese la 80-95% din cazuri).

● Litotomia deschisă şi nefrolitotomia anatrofică pot fi luate în discuţie când există obstrucţii severe produse de calculii coraliformi cu dilatarea sistemelor colectoare.

● Calculii coraliformi poliramificaţi au ca indicaţie majoră nefrolitotomia anatrofică deoarece procedeele percutane pot distruge calicele afectat; concomitent se pot corecta şi anomaliile anatomice care au produs calculul coraliform (litiază de organ) şi cele produse de calculul coraliform voluminos (exemplu - obstrucţia joncţiunii ureteropelvine).

d. Calculi ai diverticulilor caliceali

● Nefrostolitotomia percutană reprezintă tratamentul de elecţie; de regulă se face după litotriţia extracorporeală (aceasta oferă o rată redusă de succese, dar trebuie folosită ca tratament de primă intenţie).

e. Calculii polari inferiori

● Efecte favorabile ale litotriţiei extracorporeale apar în 70% din cazuri comparativ cu 65% în calicele superior, 75% în calicele mediu şi 85% în pelvis, dar aproape 50% din calculii reziduali au fost găsiţi în polul inferior. Acest dezavantaj anatomic este contracarat prin utilizarea unor tehnici poziţionale pentru a creşte clearance-ul caliceal polar inferior după litotriţia extracorporeală cu unde de şoc.

f. Rinichiul în potcoavă

● 20% din bolnavii cu rinichi în potcoavă au litiază urinară. Litotriţia extracorporeală, ca monoterapie are o rată de 50% succese.

● Rinichiul în potcoavă care are o poziţie anteromedială şi inferioară nu poate fi localizat cu ultrasunete, sistemul colector deformat frecvent nu poate permite trecerea fragmentelor calculului după litotriţia extracorporeală. Soluţia adoptată de cele mai multe centre de chirurgie urologică utilizează nefrostolitotomia percutană pentru tratamentul fragmentelor reziduale de calculi.

g. Litiaza pe rinichi unic

● Alegerea tehnicii de tratament are în vedere în special răsunetul asupra funcţiei renale restante; nefrostolitotomia percutanată şi litotriţia extracorporeală au eficienţă comparabilă, dar deteriorarea stării funcţionale renale după 4 ani de la tratament a fost între 10 şi 25%, fiind mai mare la cei care au fost supuşi litotriţiei extracorporeale, ceea ce face ca acesată metodă să fie contraindicată la bolnavii cu rinichi unic sau la cei aflaţi în IRC cu o creatininemie > 3 mg%.

h. Calculul ureteral proximal

● Este uşor de localizat şi de tratat prin litotriţie extracorporeală.

● Rezultate foarte bune oferă şi utilizarea ureteroscopului flexibil si litotomia percutană. Multe centre folosesc ca monoterapie litotriţia extracorporeală cu unde de şoc in situ.

● Calculii ureterali proximali pot fi împinşi în pelvisul renal pentru a se uşura vizualizarea, ţintirea şi fragmentarea (tehnica push-bang).

● Tehnicile endoscopice cu ureteroscop flexibil care fragmentează calculul prin litotriţie electrohidraulică sau laser dau rezultate favorabile în 95% din cazuri. Litotriţia cu laser este terapia de elecţie.

i. Calculul mediouretеral

● Terapia de elecţie este reprezentată de utilizarea ureteroscopului şi fragmentarea in situ. Rezultate similare pot fi obţinute prin utilizare litotriţiei extracorporeale.

j. Calculul ureteral distal

● Ureteroscopul este terapia de elecţie. Rezultate favorabile au fost obţinute în ultimii ani şi prin litotriţia extracorporeală folosind o tehnică poziţională convenabilă.

C. TRATAMENTUL COLICII RENALE

Colica renală reprezintă o urgenţă medicală.

Tratamentul constă în:

● Aplicaţii de **căldură** în regiunea lombară şi băi fierbinţi; căldura are efect spasmolitic şi vasodilatator. Clismele calde au acelaşi efect, în plus combătând şi încetinirea tranzitului intestinal. Bolnavul trebuie să ştie că aproape 3/4 din calculii ureterali sunt eliminaţi spontan, iar crizele dureroase semnifică migrarea calculului spre vezica urinară.

● Menţinerea unei **diureze convenabile** va uşura eliminarea calculului; unii autori recomandă ingestie crescută de lichide, chiar administrare de ser fiziologic i.v. urmat de furosemid, pentru ca migrarea şi eliminarea calculului să se facă mai uşor.

● **Spasmoliticele** (papaverină, scobutil, atropină) sunt recomandate frecvent în cazul unei colici nefretice, dar efectul lor hipotonic ureteral întârzie migrarea şi eliminarea calculilor.

● Din acest motiv se preferă administrarea de **analgetice:**

- a**nalgetice pirazolonice:** algocalmin, novalgin - folosite din ce în ce mai rar în ţările civilizate datorită efectelor secundare;

- **analgetice puternice de tipul pentazocinei (fortral)** - sunt preferate derivaţilor morfinici în colicile mai intense pentru că nu dau atonie intestinală sau depresie respiratorie; pot fi asociate cu spasmolitice.

- **morfina sau derivaţii ei (hidromorfon)** în administrare parenterală suprimă durerea, dar sunt de evitat pentru că pot produce retenţie de urină, atonie vezicală, deprimarea centrului respirator. Analgeticele de tip morfinic: petidină(mialgin), sintalgon se folosesc când durerile sunt violente şi nu se pot folosi celelalte analgetice.

Bibliografie

- *Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, WB Saunders, Philadelphia, 1996*
- *Ciocâlteu Al: Litiaza renală, 1995*
- *Ciocâlteu Al: Litiaza coraliformă bilaterală. Teza de doctorat, Bucureşti, martie 1989*
- *Ciocâlteu Al: Litogeneza coraliformă infecţioasă. Comunicare la primul congres naţional de nefrologie, Bucureşti, 1993*
- *Ciocâlteu Al: Răsunetul renal al litiazei coraliforme bilaterale. Nefrologie nr 2, 1996*
- *Coe FL, Favus MJ: Disorders of Bone and Mineral Metabolism, Ravon Press, New York, 1992*
- *Coe FL, Parks JH, Asplin JR: The pathogenesis and treatment of kidney stones. N Engl J Med 327, 1992*
- *David DS: Calcium Metabolism in Renal Failure and Nephrolithiasis, Wiley and Sons, New York, 1977*
- *Edelman CM: Pediatric Kidney Disease, ed 2, Little, Brown and Company, Boston, 1992*
- *Gillenwater JY, Grayhock JT, Howards SS, Duckett JW: Adult and Pediatric Urology, third edition, Mosby, Year Book, 1996*
- *Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994*
- *Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The principles and Practice of Nephrology, Mosby - Year Book, 1995*
- *Massry S, Glassock R: Textbook of Nephrology, ed3, William & Wilkins, Baltimore, 1995*
- *Maxwell MG, Kleeman CR: Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism, McGraw - Hill, New York, 1972*

- *Muldowney FP, Freaney R, Muldowney WP, Murray F: Hypercalciuria in parathyroid disorders. Am J Kidney Dis 17, 1991*

- *Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T: Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. Br J Urol 69, 1992*

- *Parks JH, Coe FL, Strauss AL: Calcium nephrolithiasis and medulary sponge kidney in women. N Engl J Med 306, 1982*

- *Roth RA, Finlayson B: Stones Clinical Management of Urolithiasis, Williams & Wilkins, Baltimore, 1983*

- *Scriver SC, Beaudet AL, Sly WS, Valle D: The Metabolic Basis of Inherited Disease, ed 6, McGraw - Hill, New York, 1989*

- *Segura JW: The role of percutaneous surgery in renal and ureteral stone removal. J Urol 141, 1989*

capitolul 14

TUMORILE APARATULUI RENOURINAR

Petrişor Geavlete, Alexandru Ciocâlteu, Gabriel Filipescu

I. CLASIFICAREA TNM A TUMORILOR UROGENITALE (1992)

A. REGULI GENERALE ALE CLASIFICĂRII TNM

1. Componentele clasificării TNM

Pentru a descrie extensia anatomică a bolii, sistemul TNM este bazat pe stabilirea a trei componente:

T - extinderea tumorii primare;

N - absenţa sau prezenţa şi extinderea metastazelor limfatice ganglionare regionale;

M - absenţa sau prezenţa metastazelor la distanţă.

Adăugarea numerelor la aceste 3 componente indică extinderea bolii maligne:

T0, T1, T2, T3, T4, N0, N1, N2, N3, M0, M1.

2. Regulile generale aplicabile tuturor localizărilor tumorale sunt următoarele:

a. Toate cazurile necesită confirmare microscopică. Orice caz ce nu respectă această condiţie va fi raportat separat.

b. Două clasificări sunt descrise pentru fiecare localizare, şi anume:

(1) Clasificarea clinică (clasificarea clinică pre-tratament) denumită **TNM** clinic (sau cTNM). Este bazată pe informaţiile obţinute înaintea tratamentului. Acestea provin din examenul fizic, imagistic, endoscopic, bioptic, explorare chirurgicală şi alte examene relevante.

(2) Clasificarea patologică (clasificare histopatologică post-chirurgicală) **pTNM**. Este bazată pe informaţiile obţinute înaintea tratamentului, suplimentate sau modificate prin informaţiile obţinute rezultate din operaţia şi examinarea anatomo-patologică. Încadrarea patologică a tumorii primare necesită rezecţia acesteia sau biopsie adecvată pentru a evalua cea mai înaltă categorie pT. Încadrarea patologică necesită extirparea (îndepărtarea) **adecvată** a ganglionilor pentru a realiza absenţa metastazelor ganglionale limfatice regionale pN0 şi **suficientă** pentru a evalua cea mai înaltă categorie pN.

Încadrarea patologică a metastazelor la distanţă pM necesită examen microscopic.

c. După stabilirea categoriilor T, N, M şi/sau pT, pN, pM, acestea trebuie grupate stadial. Clasificarea TNM şi gruparea stadială, odată stabilite, trebuie să rămână neschimbate în înregistrările medicale. **Stadializarea clinică** este esenţială pentru a selecta şi evalua terapia, în timp ce stadializarea patologică oferă cele mai precise date pentru a estima prognosticul şi a evalua rezultatele finale.

d. Dacă există dubii în ceea ce priveşte corectitudinea categoriilor T, N, M în care un anumit caz trebuie încadrat, va fi aleasă **categoria inferioară.** Aceasta va fi reflectată de gruparea stadială.

e. În cazul tumorilor multiple, simultane, situate într-un organ, tumora cu cea mai înaltă categorie T va fi clasificată şi multiplicitatea (sau numărul tumorilor) va fi indicată în paranteză; de exemplu: T2(m), T2(5). În cancere simultane, bilaterale, ale organelor pereche, fiecare tumoră va fi clasificată independent. În tumorile de tiroidă, ficat, ovar, nefroblastoame şi neuroblastoame multiplicitatea este un criteriu al clasificării T.

f. Definiţiile categoriilor TNM şi grupelor stadiale pot fi extinse pentru obiective clinice sau de cercetare, atâta timp cât definiţiile de bază nu sunt schimbate. Orice T, N sau M poate fi divizat în subgrupe.

B. CLASIFICAREA CLINICĂ A TNM

Următoarele definiţii generale sunt utilizate în continuare:

1. T - Tumoră primară

Tx - Tumora primară nu poate fi stabilită (decelată)
T0 - Nu se evidenţiază tumoră primară
Tis - Carcinom in situ
T1,2,3,4 - Dimensiuni crescute şi/sau extensie locală a tumorii primare

2. N - Ganglioni limfatici regionali

Nx - Adenopatia regională nu poate fi stabilită
N0 - Fără metastaze ganglionare limfatice regionale
N1,2,3 - Creşterea extensiei ganglionare limfatice regionale

Notă: *Extensia directă a tumorii primare în ganglionii limfatici este clasificată ca metastaze limfatice ganglionare. Metastazele în orice alt ganglion limfatic, altul decât regional, sunt clasificate ca metastaze la distanţă.*

3. M - Metastaze la distanţă

Mx - Prezenţa metastazelor la distanţă nu poate fi afirmată
M0 - Fără metastaze la distanţă
M1 - Metastaze la distanţă.

Categoria M1 poate fi caracterizată, în plus, în concordanţă cu următoarele notaţii:

Pulmonară	PUL	Medulară	MAR
Osoasă	OSS	Pleurală	PLE
Hepatică	HEP	Peritoneală	PER
Cerebrală	BRA	Adrenală	ADR
Limfo-ganglionară	LYM	Cutanată	SKI
Altele	OTH		

● **Subdiviziuni ale clasificării TNM**

Subdiviziunile TNM sunt necesare în cazurile care necesită o mai mare specificitate (ex. T1a,1b, sau N2a,2b)

4. Clasificarea patologică pTNM

a. pT - Tumora primară

pTX - Tumora primară nu poate fi demonstrată histologic
pTo - Nu există evidenţă histologică a tumorii primare
pTis - Carcinom in situ
pT1, pT2, pT3, pT4 - Extensie crescută a tumorii din punct de vedere histologic

b. pN - Ganglionii limfatici regionali

pNX - Ganglionii limfatici regionali nu pot fi demonstraţi histologic
pNO - Nu există metastaze ganglionare limfatice regionale, histologic
pN1, pN2, pN3 - Afectare crescută a ganglionilor limfatici regionali din punct de vedere histologic.

Notă: *Extensia directă a tumorii primare în ganglionii limfatici este clasificată ca metastază limfo-ganglionară. Un ganglion metastatic evidenţiat clasic într-un ţesut, în aria de drenaj limfatic, fără evidenţiere histologică a structurii limfoganglionare reziduale, este clasificat în categoria N ca o metastază limfo-ganglionară regională. Un depozit microscopic mai mare de 2-3 milimetri este clasificat în categoria T, deci ca o extensie continuă.*

Când mărimea este un criteriu de clasificare pN, de exemplu în carcinomul de sân, măsurătorile se fac asupra metastazelor, nu asupra întregului ganglion limfatic.

c. pM - Metastaze la distanţă.

pMX - Prezenţa metastazelor la distanţă nu poate fi demonstrată microscopic.

pMO - Nu există metastaze la distanţă din punct de vedere microscopic.

pM1 - Există metastaze la distanţă din punct de vedere microscopic. Categoria pM1 poate fi specificată mai mult în acelaşi mod ca la M1.

● **Subdiviziuni ale pTNM**

Subdiviziunile sunt valabile în acele cazuri care necesită o specificitate mai mare (de exemplu - pT1a,1b sau pN2a,2b).

5. Clasificarea histopatologică

În majoritatea cazurilor informaţii suplimentare privind tumora primară pot fi înregistrate prin următoarele titluri:

G - Gradingul histopatologic

Gx - Gradul de diferenţiere nu poate fi afirmat

G1 - Bine diferenţiat

G2 - Moderat diferenţiat

G3 - Slab diferenţiat

G4 - Nediferenţiat

Notă: *Gradele 3 şi 4 pot fi combinate în unele situaţii ca G3-4 (slab sau nediferenţiat).*

6. Descrieri adiţionale

Pentru identificarea cazurilor speciale, în clasificarea TNM sau pTNM, sunt folosite simboluri ca y, r, a, m. Deşi acestea nu modifică gruparea stadială, indică cazurile care necesită analize separate.

y - Se foloseşte ca prefix în acele cazuri în care clasificarea s-a făcut în timpul sau imediat după aplicarea terapiei multimodale.

r - Se foloseşte pentru clasificarea tumorilor recurente, care au apărut după un interval liber.

a - Clasificarea s-a făcut la autopsie.

m - Se foloseşte ca sufix, în paranteze, şi indică prezenţa unor multiple tumori primare de o singură parte.

7. Descrieri opţionale

Notă: *Implicarea macroscopică a pereţilor venoşi (cu sau fără tumoră în interior) este clasificată ca V_1-V_2.*

8. Factorul C

Factorul **C** sau factorul „Certitudine" reflectă valabilitatea clasificării în concordanţă cu metodele de diagnostic folosite. Folosirea factorului C este opţională.

Definiţiile factorului C sunt:

C1 - Informaţii din metodele de diagnostic standard (de exemplu inspecţie, palpare, radiografie standard, endoscopie intraluminală).

C2 - Informaţii din metodele de diagnostic speciale (de exemplu imagini radiografice în proiecţii speciale, tomografie, tomografie computerizată, ultrasonografie, limfografie, angiografie, scintigrafie, rezonanţă magnetică, endoscopie, biopsie şi citologie).

C3 - Informaţii din explorări chirurgicale, incluzând biopsia şi citologia.

C4 - Informaţii ale extensiei bolii după chirurgia definitivă şi examinarea patologică a produsului rezecat.

C5 - Informaţii din autopsie.

Exemplu: *Gradele lui C pot fi adăugate la categoriile T, N, M. Un caz trebuie descris ca T3C2, N2C, M0C2*

Clasificarea clinică TNM este echivalentă cu C1, C2 şi C3 în grade variate de certitudine, în timp ce clasificarea patologică pTNM este echivalentă în general cu C4.

9. Clasificarea tumorii reziduale (R)

Absenţa sau prezenţa tumorii reziduale după tratament se descrie prin simbolul R. Acesta se foloseşte opţional. TNM şi pTNM descriu extensia anatomică a cancerului fără să ia în considerare tratamentul. Acestea pot fi îmbogăţite prin clasificarea R, care ia în considerare starea tumorii după tratament. Clasificarea R reflectă efectele terapiei, influenţele îndepărtate ale procedeelor terapeutice; este un indicator puternic al prognosticului.

Definiţiile categoriilor **R** sunt:
Rx - Prezenţa tumorii reziduale nu poate fi demonstrată
Ro - Nu există tumoră reziduală
R1 - Tumora reziduală microscopică
R2 - Tumora reziduală macroscopică.

C. TUMORI ALE APARATULUI UROGENITAL

Sunt incluse:
1. Rinichiul
2. Pelvisul renal şi ureterul
3. Vezica urinară
4. Prostata

Fiecare prezentare este descrisă sub următoarele titluri:

- Reguli de clasificare cu procedurile de demonstrare a categoriilor T, N, M. Metodele adiţionale pot fi folosite când ele sporesc acurateţea încadrării înaintea tratamentului.
- Prezentarea structurilor şi substructurilor anatomice.
- Definirea ganglionilor limfatici regionali.
- Clasificarea clinică TNM.
- Clasificarea patologică pTNM.
- Gradingul G histopatologic.
- Gruparea stadială.
- Sumar.

1. Noduli limfatici regionali

Definirea categoriei N se aplică la toate structurile urologice, cu excepţia penisului.
Acestea sunt:

N - Ganglioni limfatici regionali

NX - Ganglionii limfatici regionali nu pot fi demonstraţi
N0 - Nu există metastaze limfo-ganglionare
N1 - Metastaze într-un singur ganglion limfatic de 2 cm. sau mai puţin, în cea mai mare dimensiune.
N2 - Metastaze într-un singur ganglion limfatic de peste 2 cm., dar nu mai mult de 5 cm. în cea mai mare dimensiune, sau multipli ganglioni limfatici, nici unul mai mare de 5 cm. în cea mai mare dimensiune.
N3 - Metastaze într-un ganglion limfatic cu diametru maxim > 5 cm.

2. Metastaze la distanţă

Definiţiile categoriei M ale tumorilor urologice, cu excepţia prostatei, sunt:

M - Metastaze la distanţă

MX - Prezenţa metastazelor la distanţă nu poate fi demonstrată
M0 - Nu există metastaze la distanţă
M1 - Metastaze la distanţă.
Categoriile M1 şi pM1 pot fi specificate în continuare în concordanţă cu următoarele notaţii:

pulmonar -	PUL	medular -	MAR
osos -	OSS	pleural -	PLE
hepatic -	HEP	peritoneal -	PER
cerebral -	BRA	adrenal -	ADR
ganglionar -	LYM	cutanat -	SKI
altele -	OTH		

3. Gradingul histopatologic

Definiţiile categoriei G sunt aplicate organelor urologice, cu excepţia prostatei şi testicului. Acestea sunt:

G - Gradingul histopatologic

GX - Gradul de diferenţiere nu poate fi demonstrat
G1 - Bine diferenţiat

G2 - Moderat diferenţiat
G3-4 - Slab diferenţiat/nediferenţiat.

4. Clasificarea R

Absenţa sau prezenţa tumorii reziduale după tratament poate fi descrisă prin simbolul R. Definiţiile clasificării R se aplică tuturor structurilor urologice. Acestea sunt:

RX - Prezenţa tumorii reziduale nu poate fi demonstrată
R0 - Nu există tumoră reziduală
R1 - Tumoră reziduală microscopică
R2 - Tumoră reziduală macroscopică.

5. PROSTATA

a. Reguli de clasificare

Clasificarea se aplică numai adenocarcinoamelor. Acestea trebuie să fie confirmate histologic.

Procedurile pentru demonstrarea categoriilor T, N şi M sunt:

- pentru categoriile T: Examen fizic, imagistic, endoscopic, teste biopsice şi biochimice;
- pentru categoriile N: Examen fizic şi imagistic;
- pentru categoriile M: Examen fizic, imagistic, studii ale scheletului şi teste biochimice.

b. Ganglionii limfatici regionali

Ganglionii limfatici regionali pelvici sunt situaţi sub bifurcaţia arterei iliace comune. Lateralitatea nu influenţează clasificarea N.

c. Clasificarea clinică TNM

(1) T - Tumora primară

TX - Tumora primară nu poate fi demonstrată
T0 - Nu există tumoră primară
T1 - Tumoră clinic inaparentă (nepalpabilă şi nevizibilă imagistic)
  T1a - Găsirea incidentală a tumorii în 5% sau mai puţin din ţesutul rezecat
  T1b - Găsirea incidentală a tumorii în peste 5% din ţesutul rezecat
  T1c - Tumora identificată prin puncţie-biopsie
T2 - Tumoră limitată în interiorul prostatei (Nota 1)
  T2a - Tumora cuprinde jumătate de lob sau mai puţin
  T2b - Tumora cuprinde mai mult de jumătate de lob, dar nu ambii lobi odată
  T2c - Tumora cuprinde ambii lobi.
T3 - Tumora extinsă prin capsula prostatei (Nota 2)
  T3a - Extensie extracapsulară unilaterală
  T3b - Extensie extracapsulară bilaterală
  T3c - Tumora invadează veziculele seminale
T4 - Tumora este fixată sau invadează structurile adiacente altele decât veziculele seminale
  T4a - Tumora invadează una din următoarele: colul vezical, sfincterul extern, rectul
  T4b - Tumora invadează muşchii levator şi/sau este fixată la peretele pelvian.

Note: *1. Tumora identificată cu acul de biopsie în unul sau ambii lobi, dar care nu este palpabilă sau vizibilă imagistic, este clasificată T1c.*

2. Invazia în vârful prostatei sau în capsula prostatei (dar nu înapoia ei) este clasificată T2, nu T3.

(2) N - Ganglionii limfatici regionali

Vezi definiţiile precedente

(3) **M - Metastaze la distanţă**

MX - Prezenţa metastazelor la distanţă nu poate fi demonstrată
M0 - Nu există metastaze la distanţă
M1 - Metastaze la distanţă
  M1a - Fără ganglioni limfatici regionali
  M1b - Osoase
  M1c - Cu alte localizări

Notă: Când mai mult de o metastază este prezentă, trebuie folosită cea mai avansată categorie.

d. Clasificarea patologică pTNM

Categoriile pT, pN şi pM corespund categoriilor T, N şi M.

e. Gradingul histopatologic G

GX - Gradul de diferenţiere nu poate fi apreciat
G1 - Bine diferenţiat (anaplazie uşoară)
G2 - Moderat diferenţiat (anaplazie moderată)
G3-4 - Slab diferenţiat sau nediferenţiat (anaplazie marcată)

f. Gruparea stadială

Stadiul 0	T1a	N0	M0	G1
Stadiul I	T1a	N0	M0	G2,3-4
	T1b	N0	M0	Orice G
	T1c	N0	M0	Orice G
	T1	N0	M0	Orice G
Stadiul II	T2	N0	M0	Orice G
Stadiul III	T3	N0	M0	Orice G
Stadiul IV	T4	N0	M0	Orice G
	Orice T	N1,2,3	M0	Orice G
	Orice T	Orice N	M1	Orice G

g. Sumar

PROSTATA

T1		Nepalpabil sau nevizibil
	T1a	< 5%
	T1b	> 5%
	T1c	Puncţie, biopsie
T2		Limitat în interiorul prostatei
	T2a	< 1/2 lob
	T2b	> 1/2 lob
	T2c	Ambii lobi
T3		Prin capsula prostatei
	T3a	Unilateral
	T3b	Bilateral
	T3c	Veziculă(e) seminale
T4		Fixată/adiacentă altor structuri decât vezicula seminală
	T4a	Colul vezical, sfincter extern, rect
	T4b	Muşchi levator, fixat la peretele pelvin
N1		Unic < 2 cm.
N2		Unic > 2 până la 5 cm, multiplu <5 cm
N3		> 5 cm
M1a		Fără ganglioni limfatici regionali
M1b		Os (oase)
M1c		Alte localizări

6. RINICHIUL

a. Reguli de clasificare

Clasificarea se aplică numai carcinomului renal. Adenomul se exclude.

Procedeele de stabilire a categoriilor T, N şi M sunt următoarele:

- pentru categoriile T - Examinare fizică şi imagistică;
- pentru categoriile N - Examinare fizică şi imagistică;
- pentru categoriile M - Examinare fizică şi imagistică.

b. Ganglionii limfatici regionali

Ganglionii limfatici regionali sunt cei hilari, abdominali, paraaortici şi paracavi. Lateralitatea nu afectează categoriile N.

c. Clasificarea clinică TNM

(1) T - Tumora primară

Tx - Tumora primară nu poate fi demonstrată

To - Nu există tumoră primară

T1 - Tumoră de 2,5 cm sau mai puţin, în dimensiunea cea mai mare, limitată la rinichi

T2 - Tumoră de peste 2,5 cm în dimensiunea cea mai mare, limitată la rinichi

T3 - Tumoră extinsă în venele mari sau invadând suprarenala sau ţesuturile perinefretice, dar fără să depăşească fascia Gerota.

T3a - Tumora invadează suprarenala sau ţesuturile perinefretice, dar nu depăşeşte fascia Gerota

T3b - Tumora masiv extinsă în vena(ele) renală(e) sau vena cavă subdiaframatic

T3c - Tumora masiv extinsă în vena cavă supradiafragmatic

T4 - Tumora invadează dincolo de fascia Gerota.

(2) N - Ganglionii limfatici regionali

(3) M - Metastaze la distanţă

d. Clasificarea patologică pTNM

Categoriile pT, pN şi pM corespund cu categoriile T, N şi M

e. Gradingul histopatologic G

Vezi definiţiile corespunzătoare.

f. Gruparea stadială

Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul II	T2	N0	M0
Stadiul III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a	N0,N1	M0
	T3b	N0,N1	M0
	T3c	N0,N1	M0
	T4	Orice N	M0
Stadiul IV	Orice T	N2,N3	M0
	Orice T	Orice N	M1

g. Sumar

RINICHI

T1	< 2,5cm/limitat la rinichi
T2	> 2,5 cm/limitat la rinichi
T3	în vene mari sau invazie perinefretică
T4	invazie dincolo de fascia Gerota
N1	Unic < 2 cm
N2	Unic > 2 cm până la 5 cm, multiplu < 5 cm
N3	> 5 cm

7. PELVISUL RENAL ŞI URETERUL

a. Reguli de clasificare

Clasificarea se aplică numai carcinoamelor. Papilomul se exclude. Este necesară confirmarea histologică sau citologică.

Procedeele pentru demonstrarea categoriilor T, N şi M sunt următoarele:

- pentru categoriile T - Examen fizic, imagistic şi endoscopic;
- pentru categoriile N - Examen fizic şi imagistic;
- pentru categoriile M - Examen fizic şi imagistic.

b. Structuri anatomice

1. Pelvisul renal
2. Ureterul

c. Ganglionii limfatici regionali

Ganglionii limfatici regionali sunt cei hilari, abdominali, paraaortici, paracavi şi, pentru ureter, ganglionii intrapelvici. Lateralitatea nu afectează clasificarea N.

d. Clasificarea clinică TNM

(1) T - Tumora primară

Tx - Tumora primară nu poate fi demonstrată
To - Nu există tumoră primară
Ta - Carcinom papilar non-invaziv
Tis - Carcinom in situ
T1 - Tumora invadează ţesutul conjunctiv subepitelial
T2 - Tumora invadează musculatura
T3 (**Pelvisul renal**) - Tumora invadează dincolo de musculară în grăsimea peripelvică sau parenchimul renal
(**Ureterul**) - Tumora invadează dincolo de musculară, în grăsimea periureterală
T4 - Tumora invadează organele adiacente sau, prin rinichi, grăsimea perinefretică.

(2) N - ganglionii limfatici regionali

(3) M - Metastaze la distanţă.

Vezi definiţiile din nota introductivă.

e. Clasificarea patologică pTNM

Categoriile pT, pN şi pM corespund categoriilor T, N şi M.

f. Gradingul histopatologic G

Vezi definiţiile din nota introductivă.

g. Grupare stadială

Stadiu Oa	Ta	N0	M0
Stadiu Ois	Tis	N0	M0
Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul II	T2	N0	M0
Stadiul III	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Stadiul IV	Orice T	N1,N2,N3	M0
	Orice T	Orice N	M1

h. Sumar

PELVIS RENAL, URETER	
Ta	Papilar non-invaziv
Tis	In situ
T1	Ţesut conjunctiv subepitelial
T2	Musculara
T3	Dincolo de musculară
T4	Organe adiacente, grăsime perinefretică
N1	Unic < 2 cm
N2	Unic > 2 cm până la 5 cm, multipli < 5 cm
N3	> 5 cm

8. VEZICA URINARĂ

a. Reguli de clasificare

Clasificarea se aplică numai carcinoamelor. Papiloamele sunt excluse. Procedeele de stabilire a categoriilor T, N şi M sunt următoarele:

- pentru categoriile T - Examen fizic şi imagistic, endoscopic şi biopsie;
- pentru categoriile N - Examen fizic şi imagistic;
- pentru categoriile M - Examen fizic şi imagistic.

b. Ganglionii limfatici regionali

Ganglionii limfatici regionali sunt ganglionii pelvici de la bifurcarea arterelor iliace comune. Lateralitatea nu afectează clasificarea N.

c. Clasificarea clinică TNM

(1) T - tumora primară

Sufixul (m) trebuie adăugat la categoriile T corespunzătoare pentru a indica tumorile multiple. Sufixul (is) poate fi adăugat la orice T pentru a indica prezenţa carcinomului in situ asociat.

Tx - Tumora primară nu poate fi demonstrată
To - Nu există evidenţă de tumoră primară
Ta - Carcinom papilar non-invaziv
Tis - Carcinom in situ: „tumoră plată"
T1 - Tumora invadează ţesutul conjunctiv subepitelial
T2 - Tumora invadează musculatura superficială (jumătatea internă)
T3 - Tumora invadează musculatura profundă sau grăsimea perivezicală
T3a - Tumora invadează musculatura profundă (jumătatea internă)
T3b - Tumora invadează grăsimea perivezicală
(i) Microscopic
(ii) Macroscopic (masele extravezicale)
T4 - Tumora invadează oricare din următoarele: prostata, vaginul, uterul, peretele pelvic, peretele abdominal.
T4a - Tumora invadează prostata, uterul, vaginul
T4b - Tumora invadează peretele pelvin, peretele abdominal

(2) N - Ganglionii limfatici regionali

(3) M - Metastaze la distanţă

Vezi definiţiile din nota introductivă.

d. Clasificarea patologică pTNM

Categoriile pT, pN şi pM sunt corespunzătoare celor T, N şi M.

e. Gradingul histopatologic G

Vezi nota introductivă.

f. Grupare stadială

Stadiul Oa	Ta	N0	M0
Stadiul Ois	Tis	N0	M0
Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul II	T2	N0	M0
Stadiul III	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stadiul IV	T4b	N0	M0
	Orice T	N1,2,3	M0
	Orice T	Orice N	M1

g. Sumar

VEZICA URINARĂ

Ta		Papilar non-invaziv
Tis		In situ: „tumora plată"
T1		ţesut conjunctiv subepitelial
T2		Muşchi superficiali (jumătate internă)
T3		Muşchi profunzi sau grăsime perivezicală
	T3a	Muşchi profund (jumătate externă)
	T3b	Grăsime perivezicală
T4		Prostată, uter, vagin, perete pelvic, perete abdominal
	T4a	Prostată, uter, vagin
	T4b	Perete pelvic, perete abdominal
N1		Unic <2 cm
N2		Unic < 2 până la 5 cm, multipli < 5 cm
N3		> 5 cm

II. TUMORILE PROSTATEI

A. ADENOMUL DE PROSTATĂ

1. Definiţie - este o tumoră benignă, omogenă, încapsulată, care se dezvoltă în prostata centrală, supramontanal, prespermatic şi intrasfincterian (sfincter neted).

2. Etiopatogenie

● Etiologia adenomului este incomplet elucidată, dezvoltarea acestuia fiind influenţată de **alterarea echilibrului estrogen-testosteron.** Acest dezechilibru explică dezvoltarea bolii, dar nu şi declanşarea acesteia. Ipoteza conform căreia lipsa testosteronului şi activitatea necontrolată a estrogenilor ar genera adenomul a fost infirmată deoarece la eunuci (castraţi din copilărie) nu se dezvoltă adenomul de prostată.

● În adenomul de prostată există o **hiperplazie celulară certă,** hipertrofie (dubitativ), iar celula îşi păstrează individualitatea, fiind bine diferenţiată. Debutul real este microscopic în jurul vârstei de 45 de ani şi nu este depistat clinic. În ceea ce priveşte debutul clinic, peste 80% din bărbaţii în vârstă de peste 50 de ani au adenom de prostată macroscopic şi circa 50% din ei vor necesita intervenţie chirurgicală.

3. Anatomie patologică

a. Macroscopic

● adenomul de prostată este constituit din doi lobi laterali aproximativ egali ca volum, la care uneori se adaugă şi lobul median (adenom bilobat-trilobat). Lobul median este implantat pe buza posterioară a colului vezical şi acţionează ca o clapetă în timpul micţiunii, determinând o disectazie marcată.

● greutatea variază de la 10-20 g până la 150-250 g, cu o medie de 80-100 g.

b. Microscopic

● tumoră benignă încapsulată (capsulă fibroasă sau fibromusculară ce îl separă de ţesuturile înconjurătoare, din care pleacă travee fibro-conjunctive care compartimentează adenomul în lobuli).

● lobulul este alcătuit din noduli, numiţi corpusculi sferoizi, care rezultă din hiperplazia elementelor glandulare, fibroase şi musculare.

● se descriu 3 elemente **tisulare** (3 varietăţi anatomo-patologice):
- acini glandulari;
- fibre musculare netede (majoritare);
- fibre conjunctive

● concomitent pot apărea inflamaţii ale adenomului, infarcte, chiste sau microlitiază intraadenomatoasă.

4. Manifestare clinică

Adenomul prostatei este tumoră benignă, iar acţiunea mecanică locală obstructivă este singurul efect al prezenţei adenomului.

Simptomatologia se datorează deformării şi obstrucţiei parţiale sau totale a uretrei supramontanale, adenomul evoluând clinic în 3 faze:

a. faza de **prostatism**(tulburări de micţiune fără reziduu vezical);
b. faza de **retenţie de urină** cu:
(1) faza de retenţie incompletă de urină, fără distensie vezicală;
(2) faza de retenţie incompletă de urină, cu distensie vezicală;
c. faza de **asistolie** (retenţie completă de urină).

Simptomatologia constă în:

● polachiurie la început nocturnă, iar apoi diurnă şi nocturnă;
● disurie (micţiune cu efort);
● micţiune imperioasă;
● hematurie (micro- şi macroscopică) prin rupturi vasculare la nivelul epiteliului, infarcte ale adenomului;
● piurie (când se supraadaugă infecţia);
● falsa incontinenţă urinară datorită urinării „prin prea plin".

Evaluarea clinică se face pe baza scorurilor prostatice. Se poate aprecia astfel repercusiunea dată de adenom asupra bolnavului, aprecierea subiectivă a semnelor şi simptomelor

atât de către bolnav cât şi de către doctor. Din păcate aceste scoruri (redăm scorul IPSS, cel mai des utilizat) nu sunt semne, ci simptome şi diferă de la perioadă la perioadă, de la bolnav la bolnav. Introducerea pe scară largă şi obligatorie a acestor scoruri reprezintă, totuşi, elemente orientative importante care nu trebuie să lipsească din nici un protocol al adenomului de prostată!

5. Repercusiunile obstacolului subvezical (datorate adenomului de prostată) asupra vezicii urinare şi asupra aparatului urinar superior

a. polakiurie (proporţională cu sindromul iritativ, apoi cu reziduul vezical);

b. disurie, determinând hipertrofia şi hiperplazia musculaturii detrusorului (apare vezica „de luptă" cu celule şi coloane);

c. datorită efectului micţional, mucoasa vezicală poate hernia printre fasciculele de fibre musculare şi astfel apar diverticulii vezicali dobândiţi;

d. se depăşesc mecanismele compensatoare şi apare reziduul vezical. Prin creşterea treptată a reziduului şi destinderea vezicii urinare, detrusorul cedează şi devine akinetic, determinând retenţia cronică incompletă de urină;

e. în oricare fază poate apărea retenţia completă de urină (glob vezical), care reprezintă o urgenţă de tratament;

f. afectarea joncţiunii uretero-vezicale (boala orificiului ureteral şi a joncţiunii ureterovezicale) cu stenoză şi reflux vezico-uretero-renal şi alterarea papilelor renale prin stază pielo-caliceală şi reflux pielo-renal;

g. staza la nivelul aparatului urinar inferior şi/sau superior poate determina în orice moment apariţia infecţiei urinare cu pielonefrită consecutivă care duce la alterarea funcţiei renale cu apariţia insuficienţei renale.

Scorul iniţial al simptomelor prostatice I-PSS

	deloc	mai puţin de 1 dată din 5	mai puţin de 1/2 din timp	aprox. 1/2 din timp	mai mult de 1/2 din timp	aproape întotdeauna
1. În ultima lună cât de des aţi avut senzaţia că nu aţi golit complet vezica după ce aţi terminat de urinat?	0	1	2	3	4	5
2. În ultima lună cât de des a trebuit să urinaţi din nou la mai puţin de 2 ore după ultima urinare?	0	1	2	3	4	5
3. În ultima lună cât de des s-a întâmplat, ca în timp ce urinaţi să se oprească jetul pentru ca apoi să se reia?	0	1	2	3	4	5
4. În ultima lună, cât de des vi s-a părut dificil să amânaţi urinatul?	0	1	2	3	4	5
5. În ultima lună, cât de des aţi avut un jet urinar slab?	0	1	2	3	4	5
6. În ultima lună, cât de des a trebuit să împingeţi sau să forţaţi începutul urinatului?	0	1	2	3	4	5
7. În ultima lună, de câte ori v-aţi trezit să urinaţi noaptea?	deloc	1 dată	de 2 ori	de 3 ori	de 4 ori	de 5 sau mai multe ori
	0	1	2	3	4	5

scorul total I-PSS =

Calitatea vieţii datorată simptomelor urinare

1. Dacă ar fi să vă petreceţi tot restul vieţii în situaţia actuală (urinară), cum v-aţi simţi?	încântat	satisfăcut	mai mult satisfăcător	satisfăcut şi nesatisfăcut în egală măsură	mai mult nesatisfăcut	nefericit	îngrozit
	0	1	2	3	4	5	6

Index de evaluare a calităţii vieţii L=

6. Examen obiectiv local

a. La **inspecţia** regiunii hipogastrice se poate constata deformarea acestei regiuni în cazul retenţiei incomplete de urină, cu distensie vezicală şi în cazul retenţiei complete de urină.

b. La **palpare şi percuţie** se obiectivează prezenţa globului vezical ca o formaţiune tumorală hipogastrică delimitabilă, depresibilă, dureroasă, elastică, cu limita superioară convexă superior situată pe linie mediană, deasupra simfizei pubiene, ce nu îşi modifică localizarea în cazul modificării poziţiei bolnavului. Se mai poate descrie şi **globul vezical moale,** care caracterizează retenţia completă de urină depăşită, cu stare generală alterată, semne clinice de insuficienţă renală.

c. Examenul lombelor poate decela mărirea în dimensiuni a unuia sau a ambilor rinichi.

d. Tuşeul rectal cu palpare bimanuală se efectuează după ce bolnavul a urinat, evidenţiind atât dimensiunile şi consistenţa prostatei, cât şi prezenţa reziduului vezical.

În adenomul de prostată, la tuşeu rectal prostata are următoarele **caractere**:

- mărită de volum (peste 3/4 cm. până la 8-10 cm.);
- şanţul median şters;
- bine delimitată;
- suprafaţă netedă;
- consistenţă uniformă, fermă (consistenţa eminenţei tenare contractate);
- nedureroasă (în cazul asocierii adenomitei este dureroasă);
- mobilă;
- vezicule seminale nepalpabile.

În cazul adenomului de prostată cu hipertrofia lobului median prostata poate fi normală la tuşeu rectal.

7. Diagnosticul diferenţial se face cu bolile obstructive subvezicale:

- adenocarcinom de prostată (simptomele sunt instalate progresiv şi nu au perioade de remisiune);
- prostatită acută (în special cu abcesul prostatic, în care starea generală alterată, febra importantă cu caracter septic, dar mai ales situaţia locală la tuşeu rectal, cu prostata în tensiune, uneori renitentă orientează diagnosticul);
- litiază vezicală - calcul inclavat în colul vezical (clinic este patognomonică retenţia acută de urină cu reluarea sa spontană la schimbarea poziţiei);
- tumoră vezicală cu dezvoltare în colul vezical;
- stricturi uretrale;
- calculi uretrali;
- tumori uretrale;
- stenoză de meat uretral;
- fimoză;
- parafimoză;
- vezică neurologică;
- dissinergism uretrovezical.

8. Complicaţii

a. Retenţia de urină

- retenţia incompletă de urină fără distensie vezicală;
- retenţia incompletă de urină cu distensie vezicală;

- retenţia completă de urină:
- glob vezical dureros;
- glob vezical flasc, nedureros, cu semne de insuficienţă renală.

b. Infecţii
- adenomită;
- cistită;
- orhiepididimită;
- pielonefrită.

c. Hematurie prin ruperea varicozităţilor epiteliului vezical adiacent adenomului sau infarcte deschise la suprafaţă; este nedureroasă; când este importantă, impune adenomectomia de urgenţă.

d. Litiaza vezicală:
- litiaza **primară** - calculii se formează în vezică, datorită stazei şi infecţiei determinate de adenom;
- litiaza **secundară** - calculul a migrat din aparatul urinar superior şi a crescut în dimensiuni în vezică datorită condiţiilor favorizante (obstrucţie, stază, infecţie).

e. Diverticuli vezicali dobândiţi.

f. Insuficienţă renală.

g. Tumori vezicale (posibil apărute prin stagnarea urinii ce conţine carcinogeni urinari).

9. Explorări paraclinice

a. Uzuale: pentru evidenţierea infecţiei urinare, hematuriei, gradului de alterare a funcţiei renale.

Dozarea PSA (Prostatic Specific Antigen) este necesară pentru diagnosticul diferenţial cu adenocarcinomul de prostată. Trebuie remarcat că PSA creşte cu 0,3 ng/ml cu fiecare gram de ţesut prostatic! (un adenom de peste 100 g poate avea valori de 20-30 ng/ml fără să fie patologice, deşi normalul este între 0-4 ng/ml).

b. Echografia endorectală reprezintă explorarea de elecţie în aprecierea completă şi corectă a adenomului de prostată. Se pot individualiza mărimea, raporturile, structura, leziunile asociate (litiază, adenocarcinom, chiste etc.) ale prostatei adenomatoase.

Echografia endorectală poate înlocui urografia în protocolul de investigaţie a adenomului de prostată.

c. Probele urodinamice completează datele clinice, imagistice, endoscopice şi de laborator ale adenomului de prostată şi apreciază gradul în care adenomul de prostată modifică echilibrul vezico-sfincterian, contribuind la stabilirea prognosticului şi a indicaţiei terapeutice:
- debitmetrie (uroflowmetric);
- cistomanometrie;
- profil uretral;
- electromiografie.

Uroflowmetria determină fluxului urinar maxim (Qmax) şi mediu. Scăderea fluxului urinar sub 15 ml/secundă arată prezenţa unei obstrucţii subvezicale.

Cistomanometria explorează complianţa şi contractilitatea vezicii.

Profilul uretral traduce prezenţa hipertrofiei prostatice sub forma unui platou urmat de un peak corespunzând sfincterului striat.

Electromiografia înregistrează activitatea electrică a sfincterului uretral distal (striat) şi a planşeului pelvin. Permite aprecierea sinergismului între sfincter şi detrusorul vezical.

Explorările urodinamice sunt azi pe primul loc, alături de echografie, în evaluarea adenomului de prostată. Indicaţia terapeutică: tratament medical, electrorezecţie endoscopică sau chirurgie deschisă - se bazează pe aceste explorări.

d. Explorările radiologice:

(1) Radiografia renovezicală simplă (RRS) poate evidenţia umbra vezicală mărită în cazul retenţiei incomplete cu distensie vezicală sau retenţie completă. Litiaza vezicală secundară obstrucţiei se evidenţiază prin imagini radioopace sau semiradioopace proiectate pe aria vezicală. De asemenea, se pot observa multiple opacităţi calcare de mici dimensiuni proiectate pe axa prostatică în cazul litiazei prostatice veziculare.

(2) UIV evidenţiază morfologia şi funcţia aparatului urinar superior şi inferior.

Cistografia de secreţie evidenţiază prezenţa unei vezici urinare cu dimensiuni crescute, cu pereţi vezicali îngroşaţi („vezica cu dublu contur"). Prezenţa trabeculaţiilor la nivelul peretelui vezical (celule şi coloane) determină un aspect neregulat al conturului vezical. Diverticulii vezicali datoraţi hernierii mucoasei vezicale printre fibrele musculare ale detrusorului apar ca zone opacifiate, situate în afara conturului vezical, dar suprapunându-se parţial şi comunicând cu vezica. Pentru evidenţierea mai bună a diverticulilor este necesară cistografia de umplere, cu clişee în profil. Calculii radiotransparenţi şi tumorile vezicale asociate se evidenţiază pe cistografie ca imagini lacunare unice sau multiple. Diagnosticul diferenţial se bazează pe **cistoscopie.**

Hipertrofia prostatei determină înălţarea (aspect cistografic) planşeului vezical, care este convex spre superior. Ridicarea planşeului vezical determină şi modificarea traiectului ureterelor pelvine „în cârlig de undiţă" sau „în J". Această „amprentă prostatică" se evidenţiază pe primele clişee de umplere a vezicii; când umplerea este completă, bas-fond-ul vezical coboară şi poate masca amprenta prostatei. În cazul hipertrofiei lobului median, aspectul va fi cel al unei lacune rotunjite mediane supracervicale, putând fi confundată cu tumoră vezicală, calcul radiotransparent, cheag sanguin sau balonetul cateterului Foley.

Pe cistograma de secreţie (retrogradă) adenoamele mari pot da imagine de vezică semilunară sau inelară, evidenţiind astfel adenomul mare şi substanţa de contrast care îl înconjoară.

La nivelul aparatului urinar superior, adenomul poate determina stază bilaterală, tradusă urografic prin dilataţia căilor excretorii situată deasupra obstacolului. Ureterul intramural poate apărea efilat, datorită hipertrofiei detrusorului. Distensia poate atinge calicele, care vor lua formă de bulă, iar mai apoi dilataţia se va accentua, determinând şi reducerea indicelui parenchimatos. Dilataţia uretero-pielo-caliceală este întotdeauna bilaterală şi simetrică în adenomul prostatei.

Clişeul vezico-uretral intramicţional va arăta o deschidere redusă a colului vezical în timpul micţiunii, constituind un martor al disectaziei secundare adenomului. Opacifierea uretrei prostatice se va face dificil, aceasta apărând subţire şi efilată. Pe clişeul de profil se observă alungirea şi turtirea uretrei prostatice „în lamă de iatagan" prin compresia laterală a lobilor prostatici. În cazul prostatitei asociate se poate observa uneori opacifierea retrogradă a glandelor prostatice. Clişeul vezico-uretral micţional poate evidenţia şi stricturi ale uretrei, tumori uretrale, calculi uretrali inclavaţi, prezenţa refluxului vezico-ureteral.

Clişeul urografic postmicţional permite aprecierea reziduului vezical după micţiune.

(3) Uretrocistografia retrogradă obiectivează scleroza colului vezical, stenoza uretrală (nu este necesară decât în situaţia asocierii cu o strictură uretrală).

e. Tomografia computerizată aduce puţine date suplimentare în cazul adenomului de prostată.

f. Scintigrafia renală cu nefrogramă izotopică are indicaţii limitate; oferă informaţii asupra funcţiei renale.

g. Uretrocistoscopia nu mai este obligatorie în arsenalul investigativ al adenomului de prostată. Poate fi luată în discuţie în condiţiile suspiciunii unei tumori vezicale.

10. Principii de tratament în adenomul de prostată

a. Opţiuni chirurgicale funcţie de:

(1) Mărimea adenomului - nu reprezintă un indicator esenţial al determinării simptomatologiei. Există adenoame mari, de peste 60-100 grame, care nu dau decât simptome uşoare (1-2 micţiuni nocturne, moderate tulburări de jet urinar etc.), în timp ce altele numai de 15-30 grame pot fi extrem de dizectaziante (cu peste 10 micţiuni nocturne, disurie marcată etc.). Pentru adenoamele mari (peste 50-70 grame) se indică o terapie chirurgicală deschisă (adenomectomie transvezicală sau retropubiană), în timp ce pentru cele mai mici (sub 50 grame) se indică o terapie fie endourologică (rezecţia transuretrală), fie medicală.

(2) Localizarea adenomului de prostată este un element esenţial. El poate fi situat:

- în lobul median (la nivelul colului vezical). Paradoxal, este adenomul de prostată cu „tuşeu rectal normal", fiind de dimensiuni mici de cele mai multe ori, dar prin situarea sa particulară este cel mai disectaziant. Rezecţia transuretrală reprezintă alternativa cea mai des utilizată.

● în lobii laterali. Este adenomul de prostată clasic care se palpează şi apreciază la tuşeu rectal.

● atât în lobul median, cât şi în lobii laterali, realizând adenomul trilobat sau multilobat.

Simptomatologia clinică şi mărimea adenomului pot orienta către una dintre alternativele:

- adenomectomie deschisă (chirurgie „à ciel ouvert");
- electrorezecţia endoscopică (Transurethral Resection of the Prostate = TUR-P). Rezectoscopul introdus de McCarthy în 1930 a oferit posibilitatea viziunii directe a rezecţiei. TUR-P rămâne tratamentul „gold standard" în adenomul de prostată. S-au introdus noi modalităţi tehnice de efectuare a TUR-P:
  - rezecţia cu flux continuu „low pressure";
  - vizualizarea cu sistem video;
  - utilizarea vasoconstrictorilor locali pentru a reduce pierderile sanguine (de exemplu ornipressine - derivat sintetic al vasopresinei, cu un efect puternic local vasoconstrictor şi slab diuretic);
  - minimalizarea TUR-P („soft" TUR-P);
  - chirurgie sub anestezie locală.

Ecografia prostatică (pe cale abdominală, dar mai ales pe cale endorectală) a devenit explorarea paraclinică de cea mai mare importanţă în aprecierea arhitecturii, mărimii, formei, volumului, prostatei. Transductorul endorectal poate „prelungi" tactul chirurgului dincolo de capsula prostatei, putând evidenţia şi zone hipoecogene (cel mai frecvent neoplazice) sau litiazice (uneori asociate).

(3) Componenta histologică a adenomului prostatic reprezintă modern elementul de bază în alegerea alternativei tratamentului medical. În această situaţie este necesară evaluarea anatomopatologică a adenomului. Este evident că puncţia endorectală prostatică cu acul Trucut-Travenol este necesară. Nu a intrat încă în uzanţa urologică această investigaţie decât atunci când adenomul de prostată se asociază cu zone dure, care sugerează clinic adenocarcinomul de prostată.

Histopatologic, în funcţie de predominanţa unei componente prostatice: glandulară, fibră musculară netedă şi ţesut conjunctiv, se poate stabili terapia ideală.

(4) Asocierea clinică cu:

● zone dure (neoplazie?), evidenţiate la tuşeul rectal, impune biopsie prostatică multiplă ecoghidată din zonele suspecte. Este necesară dozarea sanguină a antigenului prostatic specific (PSA), ale cărui valori peste 10 ng/ml orientează diagnosticul către adenocarcinomul de prostată.

● adenomita (infecţia adenomului) impune un tratament anti-inflamator (indometacin 3 supozitoare/zi), asociat cu un chimioterapic cu acţiune în pH-ul acid prostatic (nitrofurantoin 3 tb/zi sau biseptol 4 tb/zi), timp de 10-14 zile. După remiterea fenomenelor locale asociate, inflamatorii, se poate indica terapie medicală sau chirurgicală.

● insuficienţă renală: obstrucţia uretrală şi a colului vezical, retenţia urinară, ureterohidronefroza, infecţia urinară asociată, pielonefrita duc inexorabil la distrugerea parenchimului renal. Montarea unei sonde uretrovezicale sau chiar a unui uristil hipogastric de derivaţie pentru o perioadă variabilă de timp (de la o săptămână până la 3 luni) poate reechilibra valorile catabolismului azotat. Atunci când valorile rămân mari şi după derivaţie urinară joasă înseamnă, de cele mai multe ori, că resursa funcţională renală a fost compromisă, iar terapia de deblocare este iluzorie. Nu trebuie să omitem însă posibilitatea obstrucţiei ureterale date de adenom, în care simpla drenare a urinii de stază din vezica urinară nu are, logic, nici un beneficiu. Adenomectomia sub sandwich de dializă reprezintă azi o alternativă care se poate aplica bolnavilor cu valori mari ale retenţiei azotate.

(5) Episoadele repetate de retenţie completă de urină, cu sondaje uretrovezicale repetate, necesită tratament urologic. Fie adenomectomia chirurgicală deschisă, fie electrorezecţia transuretrală (în funcţie de mărimea adenomului) sunt gesturi terapeutice care nu trebuiesc tergiversate.

(6) Testele urodinamice pot stabili indicaţia de ablaţie a adenomului indiferent de mărimea acestuia sau de expresia radiologică a repercusiunilor asupra aparatului urinar.

(7) Investigaţia radiologică: repercusiunea obstacolului periuretral şi/sau subcervical asupra aparatului urinar poate interesa:

- **aparatul urinar inferior:** amprenta prostatică pe cistografia urografică, reziduul vezical, diverticulii vezicali, litiaza vezicală, tumora vezicală (uneori asociată). Tratamentul leziunilor asociate se efectuează concomitent cu cel al adenomului de prostată: rezecţia diverticulului (când orificiul de comunicare este strâmt), cistolitotomie sau cistolitolapaxie, rezecţia tumorii vezicale. Importanţa **amprentei prostatice** şi aprecierea **reziduului vezical** sunt elementele cele mai comune de apreciere a indicaţiei operatorii deschise sau endoscopice.
- **aparatul urinar superior:** ureterohidronefroză, pielonefrită cronică. Uneori derivaţia urinară înaltă de tipul nefrostomiei percutane ecoghidate poate salva bolnavul aflat în insuficienţă renală de tip obstructiv, neglijată, în care urografia nu oferă elemente semnificative.

(8) Vârsta bolnavului reprezintă un element important în alegerea terapiei optime. „Quality of life" este sloganul care ghidează orice terapie, iar repercusiunile adenomectomiei deschise asupra actului sexual nu sunt deloc de neglijat. **Opţiunea bolnavului** este importantă. Prezenţa unui adenom mare, cu implicaţii importante urodinamice, ecografice şi/sau radiologice asupra aparatului urinar este relativ rară la bolnavul sub 55 de ani.

La bolnavul peste 85 de ani, cu multiple tare organice, o intervenţie chirurgicală deschisă este foarte agresivă, cu risc ce depăşeşte de cele mai multe ori beneficiile adenomectomiei. Alternativa sondei permanente era până nu demult clasica rezolvare. Metodele paleative, minim agresive, cum ar fi stentul cervicoprostatic, reprezintă azi alternative fericite.

b. Tratament medical administrat în funcţie de:

- tonusul prostatic şi al colului vezical (blocanţi selectivi α-1);
- volumul prostatic (inhibitori de 5-α-reductază);
- „prostate overgrowth".

Plecând de la aceste evidenţe anatomopatologice, tratamentul medical poate apela la una dintre **substanţele** care pot acţiona asupra:

(1) componentei glandulare (prin mecanisme hormonale).

- **preparate hormonale** (inhibă androgenii sau realizează ablaţia lor totală; au acţiune asupra metabolismului androgenic celular; acţionează asupra estrogenilor). Folosirea unor substanţe sau preparate hormonale cum ar fi de exemplu: agonişti de LH-RH, antiandrogeni steroidieni (cyproteron acetat=Androcur, nilutamida=Anandron, gestoneron caproat=Depostat, eulexina=Flutamida); progestogeni (dihidroxiprogesteron acetat= ES) nu a oferit rezultate semnificative. În general, aceste grupe de substanţe sunt specifice tratamentului adenocarcinomului de prostată.
- **inhibitori de 5-alfa-reductază (acţiune antiandrogenică).** Finasterida (5 mg pe zi) este bine tolerată, scade semnificativ testele urodinamice, scade volumul prostatic, scade scorurile simptomelor, reduce PSA, împiedică „recreşterea" adenomului de prostată post TUR-P; se poate administra „profilactic" la bolnavii peste 50 de ani.

Trebuie să subliniem că **numai faza de prostatism** a adenomului, fără complicaţii asociate, reprezintă indicaţia unui tratament medical în adenomul de prostată.

- **poliene (antibiotic semisintetic utilizat iniţial ca antifungic).** Ipertrofanul (Mepatricinul) este un hipocolesterolemiant ce scade concentraţia estrogenică la nivelul ţesutului prostatic; rezultate bune.
- substanţe care intervin în metabolismul testosteronului şi estrogenilor intraprostatici: fitosterolii (Tadenan şi Permixon); rezultate similare celor oferite de Ipertrofan.

(2) componentei musculare netede - care determină componenta funcţională a simptomaologiei prostatice din adenomul de prostată prin tensiunea exercitată de fibrele musculare asupra uretrei, prostatei şi capsulei prostatice. În cazul predominanţei componentei musculare a adenomului de prostată se pot utiliza substanţe alfa-blocante. Alfa1-adrenoreceptorii joacă un rol important în disfuncţiile de contractilitate a componentei musculare netede din hipertrofia prostatei, crescând numărul lor în prostata adenomatoasă. Se descriu mai multe subclase de alfa1-adrenoreceptori: α_1A, α_1B, α_1C, α_1D. Subclasele α_1H, α_1L şi α_1N sunt în curs

de evaluare. Selectivitatea în special pentru fracţiunea α_1C se pare că este cea mai benefică. Practica urologică a impus a serie de medicamente cum ar fi alfuzosinul (Xatralul), boxazosinul, indoraminul, ketanserinul, clorhidratul de moxisilit (Uroalfa), fenoxibenzamina (Prazosinul). Rezultatele sunt comparabile cu celelalte grupe de substanţe descrise anterior.

c. Posibilităţile tehnice

Se pot exemplifica câteva alternative:

- simpla montare de sondă uretrovezicală (la bolnavi gravi, taraţi, vârstnici);
- incizia transuretrală prostatică (Transurethral Incision of the Prostate = TUIP) pentru cazurile cu scleroză de col şi adenom de prostată mic, disectaziant;
- montarea de stenturi uretrale prostatice (Intraprostatic stent, Endoprosthesis de tipul Prostakath, Wallstent, Titanium sau ASI) pentru cazurile multitarate, bolnavi vârstnici;
- dilataţia colului vezical cu un balon special (Balloon Dilatation Catheters = BDC) cu rezultate încă incerte;
- termoterapie (hypertermia: Transrectal Deep Hypertermia = TDH, Transurethral Microwave Termotherapy = TUMT) în curs de evaluare;
- ablaţia cu LASER (Laser ablation: Visual Laser Assisted Prostatectomy = VLAP, Transurethral Ultrasound-Guided Laser Induced Prostatectomy = TULIP, automatic laser resection - computerized resectoscope şi Interstitial Laser Coagulation = ILC) în curs de evaluare;
- utilizarea High Energy Shock Waves = HESW (tehnică nouă în curs de evaluare);
- Focusing Extracorporeal Piezoelectric Pyrotherapy = FEPP (tehnică nouă în curs de evaluare);
- Transrectal Focused Ultrasound Ablation = TFUA în curs de evaluare;
- Transurethral Needle Ablation = TUNA în curs de evaluare;
- High-Intensity Focused Ultrasound = HIFU în curs de evaluare;

B. ADENOCARCINOMUL DE PROSTATĂ (ADKP)

Cancerul de prostată este cel mai frecvent dintre cancerele aparatului urogenital masculin.

1. Definiţie

Adenocarcinomul de prostată reprezintă o tumoră malignă epitelială localizată la nivelul epiteliului acinilor glandulari prostatici, cu dezvoltare în general în glanda periferică (prostată caudală) şi mai rar în cea centrală (cranială).

2. Suspiciunea clinică de cancer prostatic apare în urma tuşeului rectal, care evidenţiază prezenţa unei zone dure sau a unei zone moi înconjurate de un crater dur la nivelul unuia din lobi în stadiile precoce. Tulburările micţionale apar tardiv datorită localizării periferice a cancerului!

3. Etiologie

Studiile epidemiologice arată că o mulţime de factori intervin în geneza şi dezvoltarea ADKP:

- **Factorii genetici** - incidenţa crescută a cancerului prostatic în unele familii indică o posibilă predispoziţie genetică. Cancerul prostatic este mai frecvent la rasa neagră şi mai rar la cea galbenă.
- **Factorii fizici** (căldura, frigul, radiaţiile) - ar putea avea un rol în dezvoltarea neoplasmului, dar acest lucru este dificil de afirmat.
- **Factorii chimici** - pot avea acţiune carcinogenă sau cocarcinogenă (împreună cu alţi factori) pentru dezvoltarea tumorii. Expunerea la cadmiu poate determina creşterea incidenţei cancerului prostatic prin înlocuirea zincului cu rol în metabolismul steroidian şi funcţia celulelor prostatice glandulare. Persoanele care lucrează în industria textilă, a pielii, a îngrăşămintelor chimice prezintă risc crescut.
- **Factorii alimentari** - pot interveni în dezvoltarea cancerului de prostată. Studiile epidemiologice au arătat diferenţe semnificative între ratele mortalităţii din ţările asiatice şi cele din ţările vestice şi SUA. Incidenţa scăzută din ţările Asiei este explicată prin regimul alimentar bogat în vegetale crude care conţin vitamine, în special A şi C, cu efect protector. Se consideră că aportul alimentar bogat în lipide alterează metabolismele colesterolic şi steroidic, iar prepararea mâncării poate genera substanţe carcinogene ca nitrozaminele.

● **Factorii hormonali** - intervin în dezvoltarea adenocarcinomului prostatei, dar mecanismul de acţiune şi factorii endocrini constituie încă o necunoscută. Dezechilibrele hormonale pot fi efective de la pubertate; excesul de hormoni androgeni poate fi un factor co-carcinogen.

● **Virusurile** - pot fi implicate în geneza cancerului prostatic, examenul electronomicroscopic al ţesutului carcinomatos prostatic punând în evidenţă particule virale.

Heterogenicitatea cancerului prostatic sugerează inexistenţa unui factor specific responsabil de transformarea malignă şi acţiunea complexă a mai multor factori.

Studii pe animale au arătat dezvoltarea accelerată a cancerului prostatic în cazul administrării de testosteron.

4. Clasificarea histopatologică

Aproape în totalitate cancerele prostatice sunt **adenocarcinoame;** doar 3% sunt de natură **sarcomatoasă** - cancere seminoame (metastaze). Adenocarcinomul prostatei trebuie diferenţiat de invadarea prostatei de către un cancer prostatic vezical sau uretral.

a. Neoplazia prostatică intraepitelială (PIN), termen folosit pentru modificările arhitecturale şi etiologice premaligne, defineşte proliferarea şi anaplazia celulelor ce căptuşesc acinii şi ductele prostatice.

b. În funcţie de **structura celulară,** tumorile prostatice se împart în mai multe tipuri histopatologice:

(1) Adenocarcinoame: cu acini mari, cu acini mici, cribriforme, trabeculare;
(2) Carcinoame cu celule tranziţionale;
(3) Carcinoame epidermoide;
(4) Carcinoame mucoide;
(5) Carcinoame nediferenţiate.

Aceeaşi tumoră prostatică poate conţine mai multe tipuri histopatologice.

c. Gradingul tumoral este reliefat în cadrul evaluării TNM. **Scorul Gleason** este azi utilizat pe scară largă.

d. Cancerul prostatic evoluează prin **extensie locală directă, invazie limfatică şi venoasă.**

(1) Extensia locală în dezvoltare centrifugă determină infiltrarea progresivă a zonelor vecine: veziculele seminale, colul vezical, trigonul vezical şi orificiile uretrale, fundul de sac Douglas, ţesutul gros periprostatic, rect, uretră, perineu.

(2) Extensia regională şi extraregională limfatică determină afectarea progresivă şi succesivă ascendentă a ganglionilor obturatori, hipogastrici, iliaci externi, iliaci comuni, periaortocavi, supraclaviculari.

(3) Prin deschiderea şunturilor limfo-venoase, celulele anaplazice trec în circulaţia sanguină. Anastomozele venoase la nivelul plexului venos prevertebral Batson permit **diseminarea osoasă,** cu metastaze la nivelul corpilor vertebrali şi al oaselor bazinului. Pot apărea şi metastaze costale sau la nivelul cutiei craniene. Metastazele viscerale sunt mai frecvente în plămân, ficat şi creier.

5. Manifestări clinice ale adenocarcinomului prostatic

Adenocarcinomul de prostată determină 2 tipuri de manifestări:

a. Manifestări generale datorate bolii neoplazice:
- astenie, adinamie, scădere ponderală, inapetenţă;
- sindrom consumptiv, insomnie, iritabilitate;
- durere vertebrală, crize de lombosciatică (metastaze osoase);
- icter obstructiv (metastaze hepatice);
- cefalee, tulburări neurologice şi de echilibru, migrene (metastaze cerebrale);
- semne clinice de insuficienţă renală (în obstrucţia căii urinare superioare).

b. Manifestări locale, de cauză mecanică:
- apar cel mai frecvent **tardiv** (datorită localizării periferice tumorale)
- **tulburările de micţiune** (durere micţională şi perineală, polakiurie, disurie) au evoluţie lentă, continuă şi progresivă, spre deosebire de adenom, care evoluează capricios şi imprevizibil. Frecvent tulburările de micţiune se însoţesc de hematurie.

6. Evoluţia progresivă şi continuă determină retenţie de urină cu infecţie urinară asociată.

7. Diagnosticul clinic de probabilitate în ADKP se bazează pe **tuşeul rectal** deoarece glanda prostatică este uşor accesibilă palpării, iar cancerele se dezvoltă în prostata periferică şi subcapsular.

Scorul Gleason utilizat în adenocarcinomul prostatic

Grad Gleason	Delimitarea tumorii	Caracteristica histologică a glandei (AP)	Dimensiunea glandei	Distribuţia glandelor	Invazie stromală
1	tumoră bine delimitată	unică delimitată de celelalte, rotundă	medie	frecvente, apropiate unele de altele	minimă cu tendinţă la expansiune
2	mai puţin net delimitată	unică, separată de celelalte, relativ rotundă, dar variabilă ca formă	medie	glande depărtate una de cealaltă, la o distanţă medie egală cu diametrul unei glande	uşoară, extindere la planuri stromale
3	margini vag definite	unică, separată de celelaltă, mai neregulată	mică, medie sau mare	glande depărtate una de cealaltă, la o distanţă mai mare decât diametrul unei glande, rar câte 2-3 glande apropiate	moderată în planuri stromale mai largi
3	margini vag definite	mase stromale de epiteliu papilar sau cribriform	medie sau mare	mase rotunde cu margini ascuţite sau netede	mase expansive
4	margini zdrenţuite, infiltrative	mase glandulare frizate, aspect hipernefroid	mică	mase frizate	marcată, planuri stromale largi
5	margini zdrenţuite, infiltrative	glande aproape absente, rare glande, foarte mici sau celule "inel cu pecete"	mică	mase frizate anaplazice	severă, printre fibre stromale sau distructivă
5	margini slab definite	puţine lumene mici în mase rotunde de epiteliu solid, necroză centrală	mică	mase rotunde şi cordoane cu margini ascuţite sau netede	mase expansive

Scorul Gleason se bazează pe evaluarea histopatologică a ţesutului tumoral prostatic

Se calculează prin adunarea primelor 2 caracteristici histopatologice glandulare în ordinea frecvenţei de apariţie pe secţiunea de ţesut tumoral

Grad Gleason (de la 1 la 5) = caracteristica principală.

Scor Gleason (de la 1 la 10) = suma celor două caracteristici: primară şi secundară.

Scorul Gleason se corelează cu stadiul clinic, invazia ganglionilor limfatici regionali, extinderea locală a tumorii, nivelul PSA.

● În cazul carcinomului in situ sau al focarelor neoplazice microscopice unice sau multiple (stadiul A-Jewett sau T0), tuşeul rectal nu depistează modificări la nivelul prostatei.

● Frecvent, diagnosticul de cancer de prostată se pune prin depistarea unui nodul de dimensiuni variabile, de consistenţă dură, situat la periferie şi spre porţiunea caudală a prostatei, înconjurat de ţesut prostatic normal, elastic sau ferm adenomatos, situat la nivelul unui lob sau al ambilor lobi prostatici.

● Nodulii duri pot fi unici sau multipli; în cazul în care nu depăşesc capsula prostatică, se caracterizează în stadiul B-Jewett sau T2.

● Uneori, tuşeul rectal evidenţiază o prostată mărită de volum, cu şanţ median şters şi consistenţă dură, lemnoasă, cu suprafaţă neregulată. În cazul depăşirii capsulei prostatice tumora prezintă margini şterse care se pierd spre pereţii pelvisului sau prelungiri laterocraniale ce pot determina prinderea veziculelor seminale (stadiul C1 - Jeweett şi T3).

● În cazul prinderii veziculelor seminale de către tumora prostatică, acestea devin palpabile, iar blocul tumoral prostato-vezicular determină leziunea clasică, în „cap de taur".

● **Carcinomatoza prostato-pelvină** se obiectivează la tuşeul rectal ca o tumoră voluminoasă de consistenţă dură prostato-pelvină, fixată uni sau bilateral la pereţii pelvisului, neregulată, care îngustează rectul sau chiar îl invadează. Blocul tumoral poate fi dureros prin prinderea tumorală a filetelor nervoase.

● În formele geodice ale cancerului de prostată, la tuşeul rectal se observă una sau mai multe zone moi, depresibile, înconjurate de ţesut normal sau adenomatos, pretând la confuzii cu abcesul prostatic.

● În cazul invaziei veziculelor seminale poate apărea durerea la ejaculare, iar în cazul prinderii rectului apar stenoze şi sindrom subocluziv.

8. Forme clinice

În raport cu simptomul sau semnul dominant, ADKP poate fi împărţit didactic în mai multe forme clinice:

- forma asimptomatică (subclinică);
- forma disurică;
- forma piurică;
- forma hematurică;
- forma cu insuficienţă renală;
- forma anemică;
- forma consumptivă;
- forma dureroasă;
- forma subocluzivă;
- forme metastatice:
  - cu fracturi osoase spontane;
  - forme respiratorii;
  - forme circulatorii;
  - forme icterice;
  - forme neurologice.

9. Diagnostic paraclinic

a. Diagnosticul de laborator include:

(1) Examene de laborator uzuale

(2) Explorări imagistice:

- ecografia prostatică, renală, hepatică;
- radiografia renovezicală simplă;
- urografia intravenoasă;
- radiografia pulmonară;
- limfografia;
- scintigrafia osoasă;
- tomografia computerizată;
- rezonanţa magnetică.

(3) Determinarea markerilor tumorali
(4) Puncţia biopsie prostatică.

● **Ecografia** endorectală cu transductor rectal este foarte importantă în diagnosticul cancerului intracapsular, în aprecierea dimensiunilor tumorii extracapsulare şi monitorizarea răspunsului tumoral la terapia hormonală. Este metoda imagistică de elecţie în evaluarea cancerului de prostată, fiind introdusă ca metodă de screening în depistarea acestui tip de cancer. În cazul suspiciunii ecografice de cancer prostatic (zonă hipoecogenă intraprostatică), diagnosticul va fi confirmat prin puncţie biopsie ghidată ultrasonic. Ecografia arată şi răsunetul tumoral pe aparatul urinar superior, precum şi eventualele metastaze hepatice.

● **Radiografia renovezicală simplă** poate arăta metastaze osoase osteolitice sau osteocondensante vertebrale sau ale oaselor bazinului, calcificări prostatice şi eventual litiază vezicală secundară obstrucţiei tumorale.

● **Urografia intravenoasă** evidenţiază eventuala stază în aparatul urinar superior, cu ureterohidronefroză bilaterală sau unilaterală în cazul prinderii unui orificiu ureteral.

● **Radiografia pulmonară** evidenţiază prezenţa metastazelor pulmonare sau osoase costale.

● **Limfografia şi limfoscintigrafia** sunt mai puţin utilizate pentru diagnosticul invaziei neoplazice a lanţurilor limfatice (rezultate fals negative în 50% dintre cazuri !).

● **Scintigrafia osoasă** evidenţiază prezenţa metastazelor cu cel puţin 6 luni înainte ca acestea să determine modificări radiografice.

Metastazele osoase pot fi:
- osteoblastice (80% din cazuri); determină creşterea valorilor fosfatazelor alcaline;
- osteoclastice (5% din cazuri); determină creşterea fosfatazelor acide;
- mixte (15% - osteoblastice şi osteoclastice; cresc valorile ambelor fosfataze).

● **Tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară** sunt utilizate pentru evidenţierea extensiei locale, invaziei ganglionare şi a eventualelor metastaze viscerale.

b. Determinarea **markerilor tumorali** este importantă în diagnosticul de probabilitate, precum şi în urmărirea tratamentului hormonal. Principalii markeri serici tumorali sunt:

(1) Antigenul specific prostatic (PSA)

Este o glicoprotein-serin-protează secretată numai de către celulele epiteliale prostatice, fiind specifică ţesutului prostatic. Din nefericire, PSA nu este specific cancerului prostatic, niveluri crescute întâlnindu-se şi în adenomul de prostată, prostatite acute bacteriene, după puncţie biopsie prostatică şi tuşeu rectal, după cistoscopie etc.

Valorile antigenului prostatic specific (PSA) sunt:
- 0-4 ng/ml (normale);
- 4-10 ng/ml (suspiciune de cancer prostatic);
- peste 10 ng/ml (cancer prostatic cu mare probabilitate).

Determinarea PSA este utilă pentru a evalua răspunsul tumorii la tratament. La 6 luni după prostatectomia radicală, nivelul PSA scade la 0 dacă întreaga tumoră a fost îndepărtată. Nivelurile crescute ale PSA scad încet după radioterapia primară, dar nu ajung niciodată la 0. Cresterea nivelurilor PSA în cursul tratamentului arată ineficienţa acestuia şi progresia bolii.

(2) Fosfatazele acide prostatice sunt glicoproteine secretate de celulele epiteliale prostatice, dar şi de alte ţesuturi. Adenomul de prostată, infarctul de prostată, prostatitele acute determină creşterea valorilor.

Fosfataza prostatică împreună cu PSA sunt utilizate în diagnosticul cancerului prostatei, monitorizarea răspunsului la tratament şi depistarea eventualelor recurenţe.

(3) Fosfataza alcalină are valori crescute în cazul creşterii activităţii osoase ce înconjoară leziunile metastatice din cancerul de prostată. Enzima nu este specifică metastazelor din cancerul de prostată şi poate fi crescută în boala Paget, boli hepatice etc.

(4) Lacticdehidrogenaza (LDH) nu prezintă importanţă deosebită, nefiind specifică, deşi s-a afirmat că izoenzimele 4 şi 5 sunt crescute în cancerul de prostată.

(5) Aldolaza poate fi crescută la bolnavii cu cancer prostatic; nu are valoare diagnostică.

10. Diagnostic de certitudine

În cazul diagnosticului de probabilitate de ADKP, acesta trebuie confirmat prin biopsie.

11. Diagnosticul diferenţial

Diagnosticul diferenţial al cancerului de prostată se face cu:

a. Adenom de prostată - prostata mărită de volum, fermă, delimitabilă, omogenă, mobilă, cu şanţ median şters.

b. Prostatită cronică nodulară - prezintă nodul proeminent la suprafaţa glandei; diagnosticul se bazează pe puncţie - biopsie transrectală.

c. Prostatita granulomatoasă - determină un aspect nodular dur; examenul histopatologic stabileşte diagnosticul.

d. Tuberculoza prostatică - este însoţită de afectarea epididimului, canalului deferent, vezicii urinare etc.

e. Litiaza prostatică - determină la palpare semnul „sacului cu nuci", iar radiografia de bazin arată imagini de calculi.

f. Abcesul prostatic - poate preta la confuzii cu cancerul de prostată forma geodică, dar este însoţit de fenomene inflamatorii caracteristice.

12. Clasificarea TNM

13. Evoluţie şi prognostic

Cancerul prostatic evoluează mai lent comparativ cu alte neoplasme şi diseminează după o evoluţie lungă locală. Cancerele anaplazice sau slab diferenţiate au tendinţă mare la diseminare.

Prognosticul este dictat în majoritatea cazurilor nu de neoplasm, ci de complicaţiile acestuia. Tratamentul corect condus, bazat pe rezultatul examenului histopatologic, poate determina creşterea apreciabilă a duratei de supravieţuire.

Elementele de prognostic nefavorabil: extensia masivă a tumorii prostatice, markerii enzimatici mult crescuţi şi care nu scad sub tratament, hormonorezistenţa tumorii.

14.Tratamentul multimodal al cancerului de prostată

a. Tratamentul ADK-P în funcţie de stadiu - este adaptat fiecărui bolnav şi poate consta în:
- terapie medicamentoasă (hormoni, citostatice etc.);
- cură chirurgicală;
- radioterapie.

15. Algoritmul tratamentului ADK-P (Treatment Decision Tree-TDT)

Bolnavul diagnosticat histologic cu ADK-P, venit pentru I-a dată pentru evaluare şi conduită terapeutică, poate fi randomizat după analiza histologică a ganglionilor după următorul protocol:

a. Tratament chirurgical:

(1) limfodisecţia negativă impune PR:
- margini negative:
  - progresie locală:
    - hormonoterapie;
    - iradiere;
    - intervenţii mecanice (TURP, TUIP, Stent);
    - supraveghere; se poate adăuga terapie adiţională.
  - fără progresie locală:
    - supraveghere:
      - sfârşitul studiului;
      - deces prin alte cauze decât ADK-P.
- **margini pozitive:**
  - supraveghere;
  - radioterapie;
  - hormonoterapie.

(2) limfodisecţia pozitivă impune:
- supraveghere;
- radioterapie;
- hormonoterapie.

b. Supraveghere

(1) fără semne locale de progresie tumorală:
- supraveghere.

(2) apar semne de progresie tumorală locală:
- alfa-blocanţi;
- mechanical interventions (TURP, TUIP, Stent).
  - fără progresie locală:
    - supraveghere.
  - cu progresie regională:
    - mechanical interventions (TURP, TUIP, Stent);
    - radioterapie;
    - hormonoterapie.
      - fără progresie tumorală - supraveghere;
      - progresie metastatică:
        - radioterapie;
        - hormonoterapie.
          - fără progresie tumorală:
            - supraveghere:
            - sfârşitul studiului;
            - deces prin altă cauză.
          - cu progresie tumorală:
            - chemoterapie;
            - radioterapie de salvare.
              - deces ADK-P;
              - altă cauză de deces;
              - sfârşit studiu.

16. Descrierea tipurilor de tratament

a. Tratamentul endocrin poate apela la:

(1) Deprivare androgenică. Poate fi reprezentată de:

(a) Estrogenoterapie. Preparatele estrogenice realizează blocarea secreţiei de LH (luteinising hormone) şi de FSH (folicle stimulating hormone), scăzând astfel secreţia de testosteron de la nivelul celulelor Leydig (până la nivele asemănătoare castrării chirurgicale). Au un efect direct asupra celulelor neoplazice prostatice, precum şi inducerea unei hipersecreţii de prolactină care explică apariţia ginecomastiei. Absenţa orhiectomiei reduce mult eficienţa estrogenoterapiei. Cele mai utilizate droguri sunt următoarele:
- dietilstilbestrolul (DES), 1-5 mg/zi;
- etinilestradiol, 0,05-0,15 mg/zi;
- clorotrianisen (TACE sau Clanisen), 24 mg/zi;
- sintofolin, 5 mg/zi;
- honvan (fosfestrol), i.v., 200-500 mg/zi;
- estradurin, 80-200 mg/zi;
- DES difosfat-stilfostrol, 360 mg/zi;
- poliestradiol fosfat, 50 mg i.m., la interval de 4 săptămâni;
- estracyt (estrogen + iperită), 10-100 mg/zi.

Efectele negative ale acestui tip de tratament sunt reprezentate de:
- toxicitate cardio-vasculară (edeme, infarct miocardic, HTA, accidente cerebrovasculare, tromboembolism);
- ginecomastie;
- afectare a răspunsului imun;
- toxicitate hepatică.

(b) Orhiectomie bilaterală (a reprezentat terapia endocrină standard).

(c) Antiandrogeni. Blochează receptorii steroizi citoplasmatici ai celulelor neoplazice prostatice. Preparatele mai frecvent utilizate sunt reprezentate de:

- ciproteron acetat - CPA (Androcur), derivat steroid care se poate administra de la 50 mg de 2 ori/zi până la 100 mg de 3 ori/zi. Induce hiperprolactinemie (deci ginecomastie);
- ketoconazol (agent antimicotic), 200 mg de 2 ori/zi (doze care pot ajunge la 600-900 mg/zi, în 3 prize);
- liarozol (derivat imidazolic) care, ca şi ketoconazolul, îşi exercită acţiunea prin proprietatea sa „retinoid-like" de a matura celulele nediferenţiate;
- flutamida sau eulexin (750 mg/zi, comprimate de 125 mg) şi anandronul (derivaţi nesteroizi). Pot induce ginecomastie în 25% din cazuri;
- casodex (50 mg/zi);
- nilutamida (300 mg/zi, 2 tablete a 50 mg la 8 ore); antiandrogen nesteroidian pur;
- inhibitori de 5-α-reductază - finasterida (se poate administra în combinaţie cu analogii LH-RH sau cu antiandrogeni). Doza este de 10 mg/zi, 12 luni.

(d) Gestagene (progestative). Mecanisme de acţiune:

• intră în competiţie cu testosteronul ca substrat al acţiunii 5-α-reductazei (deci nu se mai produce hormon activ 5-alfa-DHT);

• determină direct inhibiţia sintezei testosteronului (afectarea dehidrogenazei şi izomerazei);

• determină direct supresia LH şi FSH.

Cele mai utilizate sunt:
- megestrol acetat, 160 mg/zi;
- medroxiprogesteron acetat MPA, 300-500 mg/zi;
- chlormanidone acetat sau megestronul, în evaluare.

(e) Tratament medical ablativ (înlocuieşte adrenalectomia, realizând aşa-numita „suprarenalectomie medicală", prin blocarea sintezei testosteronului corticosuprarenalian). Se utilizează ca tratament adjuvant orhiectomiei. Blochează desmolaza, deci sinteza testosteronului. Se utilizează:
- aminoglutetimida, 1 g/zi în 4 prize, împreună cu hidrocortizon;
- spironolactonă, 10-50 mg în 4 prize (tratament de atac) apoi 10-25 mg în 1-4 prize/zi.

Noţiunea de **„castrare chimică"** reprezintă asocierea a 3 tipuri de droguri în tratamentul ADKP:
- antiandrogen (de exemplu flutamidă);
- analog LH-RH (de exemplu buserelină);
- aminoglutetimidă.

(2) Antiprolactinele - scad nivelul prolactinei serice, acţionând indirect asupra creşterii volumului prostatei în ADKP (efect sinergic cu androgenii). Se administrează asociat preparatelor estrogenice şi antiandrogenice care cresc nivelul prolactinei.
- bromocriptina, 10-20 mg/zi;
- lysuride, aceeaşi doză.

(3) Antiestrogenii - utilizaţi în cazul bolnavilor deveniţi androgen rezistenţi. Exemplu-tamoxifenul (citrat), 20-40 mg/zi, în 2 prize. Rezultatele nu sunt satisfăcătoare.

(4) Analogi de LH-RH (Luteinising Hormone - Releasing Hormone) - substanţe care au afinitate pentru receptorii membranari (la nivelul glandei hipofize şi al hipotalamusului). După o perioadă iniţială tranzitorie (3-5 zile) - în care testosteronul creşte foarte mult - după 21-28 zile se ajunge la nivele foarte scăzute (asemănătoare celor obţinute după castrare). Sunt cele mai moderne droguri folosite în tratamentul ADKP. Există 3 categorii de analogi:
- **agoniştii** - activitatea lor celulară este comparabilă cu cea dată de hormonul natural prin legătura antigenică cu receptorul de membrană;
- **superagoniştii** - acţiunea acestora determină o sinteză proteică celulară superioară celei induse de hormonul natural (de exemplu buserelina);
- **antagoniştii** - sunt substanţe care, deşi se cuplează selectiv pe receptorii specifici hormonali, nu au nici un efect celular (nu determină sinteză proteică).

Sunt azi utilizaţi pe scară largă datorită eficacităţii, a puţinelor efecte negative (uneori pierderea libidoului sau scăderea potenţei).

Blocada androgenică completă - totală - **Total Androgen Blockade (TAB)** sau **Maximal Androgen Deprivation (MAD)** este reprezentată de asocierea dintre un analog LH-RH

şi un antiandrogen (goserelin acetat + flutamidă sau leuprolide + flutamidă). Este unul dintre protocoalele moderne testate în practică. Are dezavantajul unui preţ ridicat.

Ca exemple de agonişti LH-RH se pot cita:

- buserelina, 500 μg de 3 ori/zi (subcutan) în prima săptămână, apoi 200 μg de 3 ori/zi (spray nazal). Există şi preparate depôt care necesită 1 injecţie subcutană (6,6 mg) la 2 luni;
- zoladex (goserelin acetat), 3,6 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni;
- octreotide (SMS 201-995 sandostatin), 400 μg/zi, subcutan (se poate ajunge la o doză maximă de 1000 μg/zi);
- leuprolide, 7,5 mg (i.m., la 4 săptămâni);
- decapeptid 3,5 şi enanton (utilizate experimental).

(5) Antagonişti ai factorilor de creştere. Suraminul (polysulphonated naphtylurea) este drogul care este aplicat în ultimul timp în tratamentul cancerului metastatic refractar. Nu se cunoaşte mecanismul de acţiune, iar dozele sunt încă în fazele experimentale (8 săptămâni, 1 lună pauză, apoi repetă tratamentul). În stadiul D_2 se poate combina cu flutamida şi leuprolide.

(6) ACTH-ul s-a utilizat rar asociat suprarenalectomiei. Are valoare istorică.

(7) Parathormonul (paratirina) a fost utilizat în fazele metastatice fără rezultate semnificative (100-200 U i.v.).

(8) Experimental se testează azi o serie de substanţe (Anti-Growth Factors) **cu efecte paracrine şi autocrine** ce controlează creşterea şi diferenţierea celulară în ADKP cum sunt:

- EGF (factorul de creştere epidermic) împreună cu receptorul său;
- Somatomedine IGF I şi Somatostatin;
- PDGF (factorul de creştere derivat din trombocite);
- FGF (factorul de creştere fibroblastic);
- TGF α şi β (factorul care determină transformarea factorului de creştere);
- NGF (factorul de creştere nervos);
- Prostatropina.

Este descris un sistem reglator prostatic endocrin-paracrin (neuroendocrin) asociat unei diferenţieri neuroendocrine a carcinomului prostatic conţinând: Bombesin-Like Peptides, Thyroid-Stimulating Hormone-Like Peptide, Calcitonin, Calcitonin-Gene-Related Peptide, Parathyroid Hormone-Related Protein, Chromogranins, Serotonin, C-erbB-2 şi Somatostatin.

Acest sistem denumit **APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation)** se găseşte în regiunea prostato-uretrală şi conţine celule reglatoare de serotonină şi peptide. De altfel, în ADKP se poate determina o diferenţiere neuroendocrină sub 3 forme:

- celule neoplazice neuroendocrine mici (rare, agresive);
- aspect tumoral carcinoid-like (rar, agresiv);
- ADKP convenţional, cu diferenţiere focală neuroendocrină (prezent la 10% din cazuri şi la formele cu grade mici). Când există, determină un prognostic rezervat şi sugerează rezistenţa la hormonoterapie. Terapia inovativă a ADKP se consideră a se baza pe studiul acestor diferenţieri (coroborate cu analiza cantitativă a serotoninei şi a numeroase peptide).

(9) Analogi de somatostatină (STH - Somatotrop Hormone). Pot bloca factorii de creştere locali, stabilizând boala la circa 1/3 dintre bolnavi. Se consideră că efectul terapeutic se bazează pe acţiunea directă asupra sistemului APUD.

(10) Anticorpi monoclonali - sunt utilizaţi în investigaţia prezenţei ADKP restant post-PR şi a metastazelor (Indium-111 Cyt-356 recunoaşte o fracţiune proteică specifică, 100 kd Prostate-Specific-Protein, care apare în oase şi ganglioni). Numeroase studii tentează o aprofundare a posibilelor aplicaţii ale anticorpilor monoclonali în terapia ADKP, dar rezultatele rămân a fi evaluate în viitor.

b. Tratamentul chirurgical al ADKP poate fi reprezentat de alternativele

(1) Orhiectomie bilaterală: terapie intervenţionistă cu repercusiune endocrină); deprivarea chirurgicală de androgeni reprezintă terapia standard. Reduce nivelul seric al testosteronului (90% secretat de testicul). Are mai multe dezavantaje:

- este greu acceptată de către bolnav;
- rămâne prezent 10% din testosteronul circulant (secretat de suprarenală), care ar necesita instituirea unui tratament complementar (de exemplu cu estrogeni);

- după circa 2 ani la 80% cazuri, apar recidivă sau rezistenţă la estrogenoterapie;
- poate fi un tratament ineficient încă de la instituire (dacă lipsesc receptorii specifici androgenici citoplasmatici sau nucleari ai celulelor neoplazice prostatice). De aceea, modern, se pot evidenţia aceşti receptori, ghidând deci tratamentul iniţial.

(2) Prostatectomie radicală (PR). Este o metodă de elecţie pentru stadiul B_1 şi chiar B_2 ($pT_{1-2}N_0$). Abordul chirurgical ablativ, radical, al tumorii prostatice ce nu depăşeşte capsula prostatică, fără invazie ganglionară este recunoscut a fi o alternativă importantă a acestui stadiu tumoral.

Principalele complicaţii ale acestei chirurgii de anvergură sunt reprezentate de:
- incontinenţa urinară;
- impotenţa sexuală;
- tumoră reziduală (margini pozitive postrezecţie).

PR oferă cele mai multe premize de vindecare a ADK-P localizat.

(3) Deblocare transuretrală de col vezical (TUR-P). Se realizează cu electrorezectorul, fiind aplicat paleativ în fazele infiltrative ale ADK-P, pentru dezobstrucţie.

(4) Derivaţie urinară înaltă (ureterostomie cutanată, nefrostomie chirurgicală sau percutanată, temporară sau pe tub continuu)se aplică în cancerele prostatice obstructive ureteral (U+bilateral), în cazuri depăşite, cu insuficienţă renală cronică, de multe ori ajunse în faza uremică.

(5) Adrenalectomie şi hipofizectomie - sunt metode „istorice", care au avut ca obiectiv ablaţia testosteronului corticosuprarenalian restant (10%) post-orhiectomie bilaterală sau îndepărtarea hormonilor gonadotropi şi adrenotropi secretaţi de hipofiză.

(6) Metode endourologice de menţinere a calibrului ureterelor, chiar în condiţiile tendinţei de infiltrare date de progresia locală a ADKP. Montarea stent-ului ureteral, sonda dublu J (Cook) poate proteja calea urinară înaltă, evitând derivaţia urinară care de multe ori se impune inexorabil în cancerele refractare.

c. Aportul laparoscopiei în tratamentul ADKP

Evaluarea ganglionară este pentru ADKP elementul esenţial care poate stabili indicaţia unei alternative de tratament curativ sau paleativ. Mijloacele imagistice (de exemplu tomografia computerizată sau ecografia) nu pot evalua cu siguranţă posibilitatea invaziei microscopice ganglionare. Pelvioscopia retroperitoneală sau laparoscopia pelvină pot fi suportul limfadenectomiei pelvine de evaluare şi de stadiere.

d. Chimioterapia formelor avansate de ADKP

Acest tip de tratament se adresează **stadiilor C şi D ($pT_{3-4}N_{1-3}M_{0-1}$).** Printre drogurile folosite se pot cita: Mitomicina C, 5-Fluorouracil (Ftorafur), Ciclofosfamidă, Doxorubicină, Cisplatin, Dacarbazină, Epirubicina, Estramustine. Se pot administra singure sau în combinaţie (de exemplu Doxorubicină plus Ciclofosfamidă sau Cisplatin). De asemenea, pentru fazele avansate (metastazante), se asociază cu radioterapia sau se realizează complexe alchilatoare de estradiol (Estramustine-Fosfat).

În cancerele metastatice hormonal rezistente se utilizează Vinblastinul asociat cu Estracyt.

e. Radioterapia ADK-P

- externă:
  - pe câmpuri multiple (prostatic, ganglionar, paraaortic);
  - tridimensională (reduce complicaţiile locale, este ghidată computerizat). Are dezavantajul unei iradieri strict pe aria prostatică, fără a interesa regiunea periprostatică (zonă posibil invadată neoplazic;
- interstiţială (brahiterapie);
- acceleratoare cu energii înalte (acceleratoare lineare).

Dozele de iradiere variază între 6.000 şi 8.500 cGy.

Brahiterapia (implantarea unei surse radioactive în ţesutul ţintă) poate obţine o doză mare (curativă) asupra ADK-P, cu mai puţine complicaţii. Implantele radioactive se pot monta:
- intraoperator (după limfadenectomie de stadiere);
- prin puncţii perineale sau retropubiene ghidate ecografic.

Dintre izotopii folosiţi se pot exemplifica: ^{198}Au, ^{125}I, ^{192}Ir (ultimul se consideră a fi cel mai valoros prin emisia foarte omogenă de radiaţii).

Complicaţiile cele mai frecvente sunt reprezentate de manifestări:

- gastro-intestinale (anorectite, tenesme sau disconfort rectal, colite ulcerative, rectoragie, diaree);
- genito-urinare (cistite, disurie, tenesme vezicale, nicturie, hematurie, stricturi uretrale, impotenţă);
- generale (hematologice, imunologice).

Studiile retrospective, evaluate pe perioade de 10-15 ani, au constatat evaluări comparabile între chirurgia radicală şi radioterapie în stadiile precoce (pT_{1-2}, N_0), cu prevalenţa rezultatelor mai bune pentru tratamentul chirurgical (5-15%). Tratamentul radioterapeutic se aplică, după unele protocoale, postprostatectomie radicală pentru stadiul pT_3.

f. Imunoterapia ADKP

Imunostimularea nespecifică, interferonul, nu s-au dovedit eficiente.

Introducerea anticorpilor monoclonali atât în diagnostic, cât şi în terapeutică a revigorat implicaţia studiului imunologic în ADKP.

g. Tratamentul genetic al ADKP.

Terapia genetică („Gene Therapy") se bazează pe implantare de gene imunostimulatoare cu rol în producerea de citokine anticanceroase. Transferul genetic reprezintă obiect de studiu, fiind probabil metoda de viitor care va soluţiona tratamentul ADKP. Cele mai recente aplicaţii ale terapiei genetice se axează pe posibilitatea inducerii apariţiei receptorilor specifici pe suprafaţa celulelor neoplazice (deci inducerea genetică a „sensibilităţii" lor la tratament hormonal).

Analizele cromozomiale relevă până în acest moment factorii de prognostic mai importanţi în neoplasmul de prostată: **deleţia 10q** (cea mai semnificativă anomalie cromozomială); **pierderea 8p şi 16q** (apare frecvent); **aneuploidia ADN-ului** este asociată cu un prognostic rezervat; testele imune pentru ki-67 au rol de supraveghere; oncogena Ras (proteina p21) prezintă rar mutaţii genetice (5%); prezenţa markerilor neuroendocrini sugerează un prognostic sever; **mutaţiile genei p53** (supresoare) apar în neoplasmele de colon, sân, ficat, creier, vezică urinară şi prostată. Frecvenţa acestor mutaţii (17%) este inferioară celei găsite în cancerul vezical, dar ele pot apărea în ţesutul tumoral şi în metastaze.

Noţiunea de terapie genetică in vitro (fascinantă, dar încă de domeniul viitorului) constă în introducerea supresiei creşterii celulelor canceroase prostatice după reintroducerea unei gene normale p53 în celulele canceroase prostatice.

Pentru evaluarea genetică a ADKP mai sunt de semnalat: deleţii ale braţului lung al cromozomilor 7 şi 10; anumite proto-oncogene au expresie amplificată cu nivel crescut de ARN-m, mai ales în cancerele diferenţiate; există relaţii între receptorii pentru estrogeni sau pentru androgeni şi expresia amplificată a unor proto-oncogene, iar deprivarea de androgeni scade transcripţia prin ARN-m, indicând posibilităţi pentru o viitoare intervenţie genetică în scop terapeutic.

Se descriu şi alterări cu o frecvenţă variabilă a unor alţi cromozomi cum ar fi: cromozomii 8, 10, 11 şi 16 (semnificative sunt deleţiile cu pierderea genelor supresoare). Grupul de proteine izomorfe cu mobilitate crescută HMGI(Y) joacă un rol important în replicare şi transcripţie şi induce o proliferare celulară lentă. Există o corelaţie cu capacitatea metastazantă mare.

Se descrie de asemenea o corelaţie funcţională între E-caderina şi invazia tumorală (gena pentru E-caderină se află pe cromozomul 16q21, care este dispărut în cancerul prostatic). Expresia E-caderinei este scăzută în cancerele invazive comparativ cu cele neinvazive. Există o corelaţie cu gradingul şi cu stadiul tumoral prostatic (bolnavii cu E-caderină normală au avut o supravieţuire la 3 ani de 94% comparativ cu numai 44% la cei cu expresie aberantă a acestui marker biologic). Concluzia acestor studii este faptul că E-caderina este codificată de o genă supresoare metastatică de pe cromozomul 16q.

h. Tratamentul metastazelor ADKP

Iradierea sau administrarea de izotop radioactiv legat de un substrat cu selectivitate pentru celulele neoplazice prostatice reprezintă modalităţile cele mai utilizate în terapia metastazelor ADKP. Se aplică modern, deşi încă în evaluare, un izotop de Strontium

(^{89}Sr Clorid) - Metastron atât pentru terapia metastazelor, cât şi pentru invazia locală tumorală în cancerele hormonal rezistente metastazante.

Locul chirurgiei deschise este foarte limitat. Se pot evidenţia metastaze la distanţă (de exemplu cerebrale), care obiectivează de multe ori histologia prostatică (deci o descoperire anatomopatologică fortuită).

i. Tratamentul durerii în ADKP

Durerea osoasă este caracteristică formelor avansate ale ADKP datorită metastazelor osoase (cancerul prostatic fiind cel mai osteofil dintre neoplasmele urogenitale). Se descriu şi multiple modalităţi de suprimare a durerii:

- opiacee majore, antiinflamatoare, corticoterapie, neuroleptice;
- fizioterapie;
- radioterapie;
- hormonoterapie;
- psihoterapie;
- blocarea căii nervoase (periferice, rahidian, plexale şi lanţuri vegetative):
  - blocajul prin anestezic de contact (intermitent sau continuu);
  - alcoolizarea rădăcinilor senzitive (cu soluţie alcoolizată sau cu fenol). Se poate aplica o tehnică de neuroliză subarahnoidiană;
  - procedee neurochirurgicale (lezionale sau de neurostimulare).

j. Supravegherea bolnavului cu ADK-P, fără a se aplica o intervenţie terapeutică („Watchful Waiting").

Deşi cea mai logică concluzie în faţa unui diagnostic cert de ADKP este aplicarea neîntârziată a unui tratament, istoria naturală a acestui tip de cancer a demonstrat un număr important de cazuri fără metastaze după o perioadă de 10 ani de urmărire!

Dacă pentru formele avansate, la bolnavi de peste 75 de ani, cu tare organice asociate, se poate accepta această atitudine, problema devine discutabilă pentru formele localizate de ADKP. Supratratamentul („over treatment") aplicat în această formă de cancer este des întâlnit în practică.

„Calitatea vieţii restante" este reclamată de mulţi bolnavi cu ADK-P. Inconvenientele terapiei de orice tip pot avea implicaţii ireversibile asupra vieţii bolnavului. Asocierea unor maladii care reduc rata de supravieţuire sub 10 ani, chiar la un bolnav de 50-60 de ani, reprezintă principalul suport al atitudinii de expectativă şi abţinere de la instituirea unei forme de tratament. Aceasta nu exclude controlul periodic, cu evaluare digitală rectală, serologică (PSA) şi ecografică endorectală.

III. TUMORILE CĂILOR URINARE SUPERIOARE ŞI DE VEZICĂ

1. Generalităţi

Majoritatea tumorilor de căi urinare superioare au origine urotelială; sub 10% sunt carcinoame sau adenocarcinoame.

Tumorile uroteliale (TU) reprezintă 8% din cancerele aparatului urinar. Ele pot surveni la orice vârstă, sunt extrem de grave, sunt chimio- şi radiorezistente, au un caracter extensiv. **Extensia** acestor tumori se poate realiza:

- în suprafaţă (în „pată de ulei");
- prin penetraţie profundă;
- prin grefarea de noi tumori în sens descendent (cu fluxul urinar);
- pot avea şi localizări separate (bazinet-ureter în 30% din cazuri, ureter-ureter sau bilateral, mai rar cu succesiunea vezică urinară-bazinet, probabil prin grefare retrogradă ascendentă prin reflux vezico-uretero-pielic).

2. Factori etiologici

Uroteliul („câmpul urotelial") este supus permanent unei agresiuni:

a. fiziologice (agenţi cu rol oncogen activ demonstrat)
- apa în cantitate mare (prin conţinutul său în nitraţi şi nitriţi);
- factori de metabolism:
  - scăderea funcţionalităţii hepatice;
  - scăderea concentraţiei vitaminei B6 (necesară metabolismului derivaţilor orto-aminofenolici).

b. patologice
- iritaţia chimică dată de unele substanţe: anilina, arilaminele, metaboliţi de arilnitrogeni, benzidina, grupul β-naftilaminelor (prototipul iritaţiei carcinogene), β-naftolamina, triptofanul, ortofenolul, toluenul, analgezicele (determină metaplazii epiteliale, leziuni histologice premergătoare neoplaziei), fenacetina şi ciclamaţii (în abuz), acidul nicotinic şi derivaţii săi (deci fumatul), care scad protecţia uroteliului prin scăderea nivelului vitaminei B_6 şi a β-glicuronidazei, ciclofosfamida, cafeaua, zaharina (în cantităţi abuzive), microorganisme, paraziţi (bilharzia), zonele endemice (specifice nefropatiei de Balcani) prin factori incomplet elucidaţi pot determina apariţia leucoplaziilor.

A. TUMORILE UROTELIALE DE CALE URINARĂ SUPERIOARĂ (CALICE, BAZINET ŞI URETER)

Sunt tumori rare (<5% din totalul cancerelor renourinare). La bolnavii cu nefropatie balcanică apar cu frecvenţă mai mare decât în populaţia generală. Sunt mai frecvente la sexul masculin (raport B:F = 2:1), având incidenţă maximă în decadele 5-6 de viaţă.

1. Anatomopatologie

a. Macroscopic se clasifică în:

(1) Tumoră papilară (de dimensiuni foarte diverse), cu un pedicul suplu, moale (carcinoame uroteliale tranziţionale), unică sau multiplă. Baza de implantare poate fi:
- pediculată largă;
- sesilă (fără pedicul de implantare);
- infiltrantă.

(2) Degenerescenţa întregului uroteliu pielocaliceal (uneori şi ureteral) cu scleroatrofie renală (de regulă însoţită de hidronefroză).

(3) Tumoră solidă (infiltrantă).

(4) Polipoza pieloureterală difuză.

b. Microscopic se clasifică în:

(1) Tumori epidermoide (15%).

(2) Tumori papilare neinvazive (20%).

(3) Carcinoame paramalpighiene (60%).

Carcinomul in situ (Cis sau Tis - „tumor in situ") reprezintă tumora cea mai superficială localizată la nivelul uroteliului, cel mai frecvent G3, uneori multifocală, cu potenţial invaziv deosebit, cu posibilitate metastazantă ganglionară.

Tumorile uroteliale înalte pot penetra frecvent peretele (fiind subţire), de unde rezultă gravitatea deosebită a acestor tumori. După gradul de invazie locală se pot descrie:
- tumori superficiale (localizate la mucoasă şi corion);
- tumori invazive (care au pătruns în musculară).

2. Clasificarea TNM

Peretele pielic şi ureteral fiind foarte subţire, este foarte greu de diferenţiat un stadiu superficial (Tis, Ta şi T1) de un stadiu iniţial invaziv (T2 sau T3). Pentru tumora caliceală, invazia tumorală în parenchimul renal este considerată pT3, iar invazia perirenală pT4.

3. Diagnosticul clinic

Se bazează pe următoarea **simptomatologie:**

a. Hematuria este simptomul principal:

(1) macroscopică, cu caracterele tumorale specifice: totală, abundentă, uneori cu cheaguri sub formă fuziformă („mulaj ureteral"), insidioasă, nedureroasă, repetată, unic simptom.

(2) microscopică persistentă (fără albuminurie sau alte alterări ale sumarului de urină) este un semn iniţial important.

b. Piuria (unic simptom), dar mai ales piohematuria în tumorile infectate (semn caracteristic tumoral) cu infecţie urinară persistentă (prin alterarea uroteliului, la care se adaugă staza urinară tumorală), rezistentă la tratament medicamentos.

c. Durerea lombară provine fie din obstrucţia cu cheaguri a căii urinare, fie prin infiltrarea tumorală a filetelor nervoase.

d. Rinichiul mare (fie prin hidronefroză, fie prin infiltrare peritumorală).

e. Scădere în greutate, anorexie (în cazurile avansate).

f. Febra nu este caracteristică (apare mai ales în infecţiile supraadăugate).

g. Simptome de iritaţie vezicală prin infecţie urinară asociată.

4. Protocolul de investigaţie paraclinică

a. Analizele de laborator pot evidenţia anemie; urocultura poate obiectiva o infecţie urinară asociată.

b. Imagistica

(1) Radiografia reno-vezicală simplă poate evidenţia prezenţa calcificărilor tumorale.

(2) Radiografia pulmonară (pentru eventuale metastaze).

(3) Urografia poate evidenţia semne pielocaliceale şi ureterale - semnul Bergmann (lacuna - semnul radiologic specific) sau rinichiul mut urografic. Stenoza infundibulară este caracteristică fazei infiltrative.

(4) Ureteropielografia se efectuează în cazul rinichiului mut urografic. La pasajul sondei ureterale se poate evidenţia semnul Marion, care constă din sângerare la trecerea sondei de tumoră (hematurie în aval de tumoră, urină limpede în amonte de tumoră).

(5) Pielografia translombară percutană are indicaţie în situaţia imposibilităţii cateterismului ureteral.

(6) Arteriografia selectivă oferă puţine date de diagnostic pozitiv.

(7) Tomografia computerizată este utilă pentru diagnosticul diferenţial cu litiaza urică radiotransparentă.

(8) Ecografia renală poate fi utilă în diagnosticul unor tumori mari şi în stabilirea gradului de distensie a sistemului pielocaliceal; ecografia hepatică poate evidenţia eventuale metastaze.

(9) Scintigrafia osoasă se indică în suspiciunea de metastaze osoase.

c. Metode citologice

(1) Citologia exfoliativă spontană: se recoltează a doua urină proaspătă care este pusă imediat în lucru (maxim 30 min.), se centrifughează materialul celular şi se colorează prin metoda Marshall-Papanicolau. Se pot pune în evidenţă celulele tumorale, se poate aprecia gradingul tumoral, uneori chiar originea înaltă sau joasă a cancerului urotelial dar, mai ales, se pot realiza studii citogenetice şi de ploidie cu extrem de mare valoare diagnostică şi prognostică. Este o **metodă de screening** folosită în diagnostic, dar şi în urmărirea evoluţiei postterapeutice.

(2) citoflowmetria cu histiogramă (analizată pe calculator) din materialul celular recoltat. Se analizează conţinutul în ARN şi ADN al celulelor tumorale, studiul ploidiei - numărului de cromozomi (analiză cu mare valoare prognostică).

d. Metode endoscopice

(1) Cistoscopia este obligatorie în toate tumorile de cale urinară superioară. Prezenţa concomitentă a tumorilor vezicale este demonstrată la circa 15% din cazuri.

Prin cateterism ureteral se pot efectua:

- UPR (cu evidenţierea lacunelor tumorale);
- citologie exfoliativă, care poate fi:
  - spontană;
  - după lavaj în cursul manevrelor endoscopice (recoltează mai mult material celular).
- recoltarea de material celular fie prin periaj „brush biopsy" (sondă ureterală specială cu o perie fină la extremitatea exploratorie), fie prin biopsie realizată cu o sondă specială ureterală care poate efectua biopsii din zona tumorală prin sistem de puncţie asemănător acului de puncţie prostatică.

(2) Uretero-pielo-calicoscopia cu fibroscopul flexibil sau percutan, cu nefroscopul care explorează vizual calea superioară şi permite şi efectuarea biopsiei. Se pot recolta biopsii ţintite fie din zonele suspecte („mucoasă agitată"), fie din tumoră (pentru a stabili în special gradingul tumoral).

5. Diagnosticul diferenţial

a. Pentru **tumorile pielocaliceale**

(1) Cancerul parenchimului renal: semne caracteristice ecografie, UIV, TC şi RMI.

(2) Litiaza radiotransparentă („mantel" simptomul este relevant la UIV, dar ecografia este investigaţia de bază).

(3) Hidronefroza de alte cauze (stenoză, litiază).

(4) Rinichiul mut urografic (poate fi dat şi de tuberculoză, pionefroza sau pielonefrita litiazică, boli vasculare renale etc).

b. Pentru **tumorile ureterale**:

(1) Periureterite (exemplu - în fibroza retroperitoneală - boala lui Ormond).

(2) Tuberculoza (traiectul superior stenozei este tortuos, lung, în coadă de şoarece).

(3) Corpi străini organici (puroi).

(4) Bule de aer.

(5) Calculi radiotransparenţi.

(6) Uretrita chistică.

6. Tratamentul

a. Chirurgical, cu mai multe variante:

(1) nefroureterectomia totală cu pastilă (coleret) vezical (cistectomie perimeatică). Este metoda de elecţie, cu intenţie de radicalitate oncologică.

(2) nefroureterectomia subtotală (se lasă pe loc ureterul juxtavezical efectuându-se o singură incizie).

(3) operaţii conservatoare:

- ureterectomia segmentară (pentru tumori unice, superficiale, grading G1), mai ales în rinichiul unic;
- pielectomie parţială (pentru tumori unice, superficiale, mici, grading G1-G2 cu posibilitatea rezecţiei unei zone de siguranţă oncologică).

b. Endoscopic (percutan) prin introducerea nefroscopului cu distrugerea unei tumori superficiale, unice, grading G1, fie prin electrorezecţie, fie prin laser.

c. Chimioterapie de contact (percutan) prin instilaţia unor chimioterapice antitumorale (mai des folosite: Thiotepa, Mitomicină C).

d. Imunoterapie de contact: BCG - folosit prin instilaţie percutană în Cis sau în profilaxia tumorilor superficiale rezecate percutan.

e. Tumora pe rinichi unic impune în unele situaţii tratament conservator fie chirurgical deschis (pielectomie sau nefrectomie parţială), fie percutanat (electrorezecţie). Dacă tumora este infiltrativă, se practică nefrectomie cu dializă cronică (transplantul renal este contraindicat în principiu pe teren neoplazic).

f. Radioterapia nu se utilizează (tumorile superficiale sunt radiorezistente). Radiorezistenţa lor este primară sau în funcţie de diferenţierea celulară.

g. Chimioterapia antitumorală generală este indicată numai în cazuri avansate cu metastaze prezente, fiind paliativă.

7. Prognosticul la 5 ani:

- pentru stadiul I = 90% supravieţuire;
- pentru stadiul II = 70% supravieţuire;
- pentru stadiul III = 30% supravieţuire;
- pentru stadiul IV = 6% supravieţuire.

B. TUMORILE UROTELIALE VEZICALE

Cancerul VU este al 2-lea ca frecvenţă între cancerele renourinare, după cancerul renal. Are frecvenţa mai mare la sexul masculin (raport B:F = 2,5:1); vârsta medie de apariţie este 60 ani.

1. Anatomie patologică

Localizarea vezicală este cea mai frecventă (50% din tumorile aparatului urinar). Trigonul vezical reprezintă locul cel mai frecvent agresionat oncologic (60-75% din cazuri), fiind în contact direct şi îndelungat cu urina, zona trigonală reprezentând locul de ejecţie a urinei de la nivelul orificiilor ureterale.

Anatomo-patologic **tumorile vezicale uroteliale** (de câmp vezical urotelial) reprezintă marea majoritate a tumorilor vezicale (90% din cazuri) cu trei aspecte **macroscopice:**

- plane (intraepiteliale) = Cis (carcinomul in situ sau flat carcinoma - Tis);
- papilare (infiltrante superficiale);
- solide (infiltrante).

Pot coexista mai multe forme sau în cadrul aceleiaşi tumori pot fi caractere tumorale intricate.

Tumora Cis, deşi este forma cea mai superficială, este foarte agresivă prin caracterele ei:
- în marea majoritate a cazurilor grading G3;
- multifocalitatea acestei forme tumorale;
- dificultatea de a fi obiectivată la cistoscopie (poate fi prezentă într-un uroteliu macroscopic normal). Poate deci evolua către forme infiltrative, cu mare potenţial de metastazare limfatică sau sistemică.

Evoluţia Cis este foarte variabilă:
- forme agresive, cu invazie infiltrativă în câteva luni;
- forme latente, cu evoluţie de ani fără invazie musculară;
- forme spontan distruse (implicaţie imună locală de apărare antitumorală a urotelului sau generală privind starea imunitară a bolnavului).

Acest tip de cancer urotelial poate fi:
- primar (fără o altă formaţiune tumorală evidenţiabilă cistoscopic);
- concomitent cu o tumoră exofitică superficială sau infiltrativă;
- secundar unei tumori de câmp urotelial vezical rezecate endoscopic sau chirurgical.

Mai pot exista şi **formele particulare:**
- **adenocarcinoame,** situate în zona calotei - zonă de origine ectodermică (2% din cazuri);
- **tumori epidermoide** (7% din cazuri);
- **sarcoamele vezicale** (1% din cazuri).

2. Evoluţia tumorilor vezicale uroteliale poate fi în suprafaţă sau în profunzime. Invazia neoplazică pătrunde prin punctele slabe : interstiţiul (spaţiile intercelulare), nervii (tecile nervoase), limfaticele, venele şi straturile musculare prin spaţiile interfibrilare (în special cu caracter trabecular).

3. Metastazele hematogene la distanţă se pot localiza cel mai frecvent în:
- ţesut osos (prin conexiuni venoase la oasele bazinului, coloana lombară);
- pulmon;
- ficat.

4. Clasificarea TNM

5. Diagnosticul clinic

a. Hematuria microscopică sau macroscopică, fără durere, este simptomul dominant; sângerarea se opreşte de obicei spontan şi poate dura numai o micţiune, ceea ce permite uneori o investigaţie superficială, diagnosticul fiind întârziat. Intensitatea hematuriei nu se corelează cu mărimea tumorii.

b. La bolnavii cu tumoră de dimensiuni mari sau la cei cu carcinom in situ apar semne de **iritaţie vezicală**: polakiurie, disurie, dureri hipogastrice.

c. Bolnavii cu tumori infectate prezintă **piohematurie.**

d. Tumorile infiltrative, necrozate şi infectate pot realiza aşa numita **"cistită tumorală"**, caracterizată prin dureri continue hipogastrice, rezistente la analgezicele uzuale, hematurie, piurie, prezenţa de "sfacele" în urină (resturi de tumoră necrozată şi infectată).

e. Forme atipice de simptomatologie:
- durere lombară - prin invazia orificiului ureteral;
- dureri pelvine - prin invazia filetelor nervoase pelvine;
- semne clinice şi biologice de uremie - rezultat al obstacolului la fluxul urinar prin invazia ambelor orificii ureterale;
- debut cu simptome datorate metastazelor (osoase, pulmonare, hepatice).

Examenul obiectiv este sărac în fazele incipiente; examenul urinei cu evidenţierea hematuriei trebuie să atragă atenţia asupra diagnosticului. În fazele tardive se poate palpa un rinichi hidronefrotic (prin invazia orificiului ureteral de către tumoră) sau o masă tumorală hipogastrică, dureroasă.

Orice bolnav, mai ales după vârsta de 50 ani, cu hematurie, ITU recurente sau semne de iritaţie vezicală persistente trebuie investigat pentru cancer vezical.

6. Paraclinic

a. Imagistica

(1) Radiografia renală simplă poate evidenţia o calcificare intratumorală.

(2) În faţa unei hematurii macro sau microscopice, investigaţia de primă alegere este cistoscopia urmată de UIV. Cistoscopia, efectuată sub anestezie generală sau rahianestezie, evidenţiază sediul sângerării, aspectul macroscopic al tumorii şi permite biopsia.

(3) UIV este obligatorie, putând evidenţia tumori vezicale cu diametrul mai mari de 2 cm (apar ca defecte de umplere. VU asimetrică prin proces infiltrativ). Importanţa ei constă în posibilitatea de stabilire a repercusiunilor tumorii asupra aparatului urinar superior; în infiltrarea orificiului ureteral poate evidenţia fie ureterohidronefroza, fie rinichiul mut urografic.

(4) Diversele tipuri de cistografii dau informaţii asupra infiltraţiei peretelui vezical. Datorită invazivităţii (infecţie, hematurie, traumatismul cateterizării, pericol de embolii) aceste metode pot fi înlocuite de ecografia intravezicală şi tomografia computerizată.

(5) Ecografia, mai ales endouretrală sau endorectală, dă relaţii asupra topografiei, mărimii şi infiltraţiei tumorale, înlocuind astfel celelalte metode clasice radiologice. De asemenea, sub ghidaj ecografic, se realizează puncţia-biopsie ganglionară (metodă importantă de studiu a stadiului extensiei limfatice tumorale).

(6) Arteriografia vezicală (hiperselectivă pe ramurile vezicale principale) evidenţiază vascularizaţia tumorală. Se aplică în special în tratamentul embolizant în marile hemoragii vezicale tumorale sau tratamentul citostatic regional (vezi metodele imagistice) cu un chimioterapic (doxorubicină de exemplu).

(7) Limfografia şi limfoscintigrama, deşi pot aduce multiple elemente de apreciere asupra ganglionilor limfatici, prin rata crescută de rezultate fals negative sau fals pozitive devin rar utilizate în practică.

(8) TC este o metodă foarte valoroasă în investigarea ganglionilor limfatici, dar şi a extensiei tumorale (mai ales periorgan).

(9) RMI, prin posibilităţile de realizare a secţiunilor în orice plan, rivalizează cu tomografia computerizată.

b. Analiza histo(cito)-imunologică - se poate realiza prin:

(1) citologie (spontană sau de lavaj). Tumora urotelială vezicală trebuie studiată citologic (pentru grading, citofluorometrie, studiu citogenetic şi analiza ploidiei).

(2) citometria în flux ADN (CFA) este utilă deoarece permite măsurarea rapidă şi precisă a ADN-ului nuclear conţinut într-un mare număr de nuclei preparaţi din biopsia sau din spălătura vezicală. Rezultatele CFA permit subdiviziunea categoriilor tumorale variate în funcţie de grad şi stadiu.

Se obţin histograme clasificate în populaţii celulare diploide, tetraploide, non-tetraploid-aneuploide sau aneuploide. Fracţiunea de celule aflate în faze diferite ale ciclului celular poate fi calculată de histograma S. O fracţiune înaltă a fazei S indică un risc crescut de invazie tumorală şi un potenţial metastatic mare.

Tumorile de gradul I sunt diploide în 80-100% din cazuri, iar cele de grad III sunt aneuploide în 90-100% din cazuri. Tumorile de grad II sunt 50% diploide şi 50% aneuploide.

Rata de supravieţuire fără progresie la 5 ani este de 94%, 43%, respectiv 20%.

Asamblarea specifică şi maturarea glicoproteinelor şi glicolipidelor de pe suprafaţa celulară reflectă diferenţierea celulară normală. Alterarea morfologiei celulare, a diferenţierii sau a proliferării lor se caracterizează prin modificări în expresia moleculelor pe suprafaţa celulară. Alterarea glicozilării proteinelor şi lipidelor membranare este o caracteristică comună multor celule neoplazice.

În ultimul timp s-au dezvoltat tehnologii de hibridare pentru studiul cancerului vezical şi au fost sintetizaţi un număr de anticorpi monoclonali utili în identificarea antigenelor tumorale asociate.

(3) Antigenele tumorale asociate

Anumite antigene au o expresie primară în carcinomul tranziţional superficial, iar altele se găsesc în tumorile metastatice. Aceasta arată că anumite modificări fenotipice ale suprafeţei celulare sunt în legătură cu gradul de diferenţiere sau potenţialul malign.

- anticorpii OM-5 apar şi în uroteliul normal, dar şi în tumorile superficiale;
- anticorpii T-43, T-138, G-4 şi E-7 sunt markeri pentru tumorile metastatice;
- anticorpii M-344 şi 19-A-211 sunt markeri pentru tumorile superficiale;
- anticorpii Mano-4/4 şi 486-P3/12 sunt markeri atât pentru tumorile superficiale, cât şi pentru cele invazive.

Antigenele înrudite cu grupele sanguine au fost descrise pe suprafaţa hematiilor şi ulterior identificate pe ţesutul epitelial din tot organismul, inclusiv uroteliul, ca şi în umorile şi secreţiile organismului. Aceste antigene pot constitui semnale pentru controlul dezvoltării celulare şi pot să fie implicate în interacţiunea celulă-celulă şi celulă-matrice.

Studiul **antigenelor de grup sanguin** are o mare importanţă, fiind un test care este utilizat azi. **SRCA (Specific Red Cell Adherence),** testul de aderenţă eritrocitară specifică, pune în evidenţă prezenţa antigenelor de grup sanguin (A, B şi OH) de pe suprafaţa uroteliului. Aceste antigene de grup sanguin sunt o expresie a apărării imune de organ (prezenţa lor semnifică un bun sistem imun de apărare antitumorală, în timp ce pierderea acestor antigene de pe suprafaţa celulelor uroteliale este de un prognostic rezervat, reliefând o slabă activitate imunologică de protecţie). S-a demonstrat o corelaţie semnificativă între concentraţia (prezenţa) acestor antigene şi:

- gradingul tumoral (pozitiv pentru G1 şi negativ pentru G3). Cu cât se agravează gradingul, cu atât apărarea imună intravezicală scade;
- stadiul tumoral (pozitiv pentru stadiile superficiale şi negativ pentru tumorile infiltrative): corelaţie cu valoare prognostică de mare valoare;
- studiul corelaţiei dintre prezenţa acestor antigene de grup sanguin pe tumoră şi pe biopsii a pus în evidenţă şi situaţii de lipsă de similitudine (de obicei atât pe uroteliul tumoral, cât şi pe biopsii se pune în evidenţă aceeaşi concentraţie a antigenelor). Uneori antigenele pot fi prezente pe biopsii şi absente pe tumoră (argument de prognostic favorabil).

(4) Pattern-ul ADN-ului şi răspunsul la radioterapie

- unii pacienţi au tumori radiosensibile şi pot fi vindecaţi prin acest tratament, salvând funcţia vezicală şi evitând intervenţia chirurgicală; CFA poate avea rol predictiv în privinţa radiosensibilităţii tumorilor vezicale:
- după iradierea preoperatorie se observă o modificare a pattern-ului ADN de la aneuploid la diploid;
- tumorile tetraploide răspund mai bine la radioterapie, pe când cele aneuploide au un răspuns mai prost; există încă controverse în ce priveşte radiosensibilitatea tumorilor diploide.

Biopsia reprezintă elementul cheie în aprecierea oncologică. Se vor recolta probe din:

- tumoră;
- zonă de mucoasă agitată;
- „ţintit" la cromocistoscopie (după colorare intravezicală cu albastru de metilen). S-a demonstrat că, in vivo, soluţia de albastru de metilen are selectivitate pentru ţesutul normal, cu scăderea colorării în prezenţa tumorii şi progresiv cu creşterea gradingului - o menţiune specială trebuie făcută pentru Cis în care colorarea este intensă;
- randomizat (cele 4 cadrane: perete lateral drept şi stâng, fosa retrotrigonală şi trigon sunt zone de maximă frecvenţă carcinogenetică). S-a demonstrat concomitenţa leziunilor displazice uroteliale (displazii simple, medii şi severe), asociate tumorii exofitice în 60-75% din cazuri, iar în 10% din cazuri prezenţa Cis (!). Marea tendinţă la recidivă a tumorilor de câmp urotelial vezical se explică prin modificările multiple, într-o proporţie impresionantă, a întregului uroteliu sub stimulul oncogen, tumorile „recidivate" fiind de fapt tumori surori celei rezecate endoscopic sau chirurgical (microscopice sau „în faşă" la acel moment).

d. Markerii biologici

Nu există o specificitate a acestor markeri, urmărirea lor fiind utilă mai ales în evoluţia postterapeutică:

- aminele aromatice (putresceina, spermina şi spermidina);
- LDH (lacticodehidrogenaza);
- fosfatazele alcaline;

- CPK (creatinfosfokinaza);
- EAC (antigenul carcino-embrionic).

e. Evaluarea citogenetică

Studiul biologiei celulare tumorale este una dintre procupările actuale cu analiza:
- numărului de cromozomi şi a morfologiei acestora;
- punerea în evidenţă a unui cromozom marker;
- studiul ploidiei.

Se descriu corelaţii semnificative de prognostic dintre aceste aspecte şi evoluţia tumorilor de câmp urotelial vezical.

7. Tratamentul

a. Tratament chirurgical (chirurgie endoscopică sau deschisă)

(1) Rezecţia transuretrală (TUR-P) este metoda de elecţie pentru tratamentul tumorilor vezicale superficiale (pT_a şi pT_1). Electrocoagularea tumorală, distrugând ţesutul tumoral, nu permite efectuarea examenului histologic, deci trebuie evitată.

(2) Distrucţia tumorii prin vaporizare, folosind laserul, prezintă avantajul distrucţiei dirijate şi limitate, fără deschiderea limfaticelor, fără sângerare. Este aplicată în prezent pentru coagularea patului tumoral sau experimental pentru tumori vezicale superficiale. Ca şi electrocoagularea, nu permite prelevarea ţesutului şi examen histologic.

(3) Cistectomia poate fi:

- **parţială** - CP (pentru tumorile infiltrative situate pe peretele vezical mobil - calotă, pereţi laterali). Necesită păstrarea unei margini de siguranţă peritumorală (rezecată). Radioterapia postoperatorie poate ameliora evoluţia bolii cu rezervorul vezical păstrat, reducând rata de recidivă. Localizarea cervico-trigonală impune cistectomia totală.
- **totală** - CT (pentru orice tumoră infiltrativă), în funcţie de stadiul tumoral.

Elementul esenţial al indicaţiei operatorii (CT sau CP) este reprezentat de **starea ganglionilor limfatici** (se investighează laparoscopic preoperator cu biopsie sau limfadenectomie intraoperatorie cu examen extemporaneu histopatologic):
- absenţa infiltraţiei tumorale indică oportunitatea cistectomiei;
- prezenţa infiltraţiei tumorale ganglionare indică, pe lângă actul chirurgical, şi alte metode complementare. În tumorile infiltrante cu metastaze regionale prezente: CT înlătură vezica, eventual toate metastazele locoregionale limfatice, dar niciodată metastazele la distanţă; CP păstrează vezica, poate înlătura metastazele loco-regionale, dar niciodată pe cele la distanţă.

b. Chimioterapia

Aplicarea acestei metode se poate executa:
- pe cale generală, cu rezultate modeste fie din cauza chimiorezistenţei, fie a efectelor secundare ale substanţelor citotoxice;
- local (topic, intravezical). Este tratamentul complementar de elecţie în tumorile superficiale post-TURV. Se folosesc: Thio-Tepa (Girostan), Mitomicină-C, Bleomicină, Adriamicină, Cis-platinum, Epodil, Epirubicină, Epirubicină.

c. Fototerapia - se fotosensibilizează celulele tumorale uroteliale prin administrarea de hematoporfirină clorhidrică şi distrugerea celulelor neoplazice cu laser cu argon în lumină ultravioletă; utilă în tumorile superficiale.

d. Radioterapia convenţională a fost abandonată datorită multiplelor complicaţii. În prezent se administrează iradieri cu energii înalte (^{60}Co cu 1,25 MeV, 6500-7000 cGy, pe 3 câmpuri unul anterior şi două laterale) sau acceleratorul linear.

e. Hipertermia locală - ca tratament prechirurgical (după unele protocoale) cu chimioterapie postchirurgicală.

f. Formolizarea se poate utiliza în scop hemostatic paleativ în cazul tumorilor infiltrative cu sângerare persistentă, abundentă, fără resurse chirurgicale de hemostază (se utilizează soluţie de formol 1, 50 ml, timp de 5 minute, urmat de lavaj uşor cu o soluţie caldă de ser fiziologic).

IV. CANCERUL RENAL

A. FORME

1. La adult- **nefroepiteliomul** (hipernefrom, adenocarcinom renal - 90% din tumorile renale şi 97% din tumorile renale la adult); adenocarcinomul apare cu frecvenţă de două ori mai mare la bărbaţi decât la femei; vârsta medie de apariţie este 50-70 ani.

2. La copil - **nefroblastomul (tumora Wilms).**

B. ETIOLOGIE - necunoscută. Se discută implicarea următorilor **factori favorizanţi**:

- factori alimentari (hipercolesterolemianţi), obezitatea;
- fumatul;
- tratament prelungit cu estrogeni la bărbaţi. Progesteronul are efect protector.
- benzidină, acetatul de plumb;
- ereditatea - foarte rar apar cazuri familiale;
- boala von Hippel-Lindau - afecţiune congenitală cu transmitere autosomal dominantă; asociază angioame retinene, hemangioblastoame la nivelul SNC şi carcinom renal, adesea bilateral;
- la bolnavii cu IRC cu evoluţie lungă sau după mai mulţi ani de dializă se dezvoltă chisturi renale care pot asocia şi adenocarcinoame.

C. ANATOMIE PATOLOGICĂ:

Originea cancerelor renale este reprezentată de celulele TCP.

1. **Macroscopic** se evidenţiază aspect de mozaic cu imagine viu colorată, „frumoasă" (lipide - galben şofran, zone chistice - gelatinoase, zone indurate - cartilaginoase, zone osificate - albicioase, pigment brun). Se descriu 3 forme:
   - forma glandulară;
   - forma solidă;
   - forma chistică (datorită chisturilor preexistente).
2. **Microscopic** se diferenţiază 3 tipuri de celule:
   - mari cu citoplasmă vacuolară;
   - granulare, eozinofilice;
   - cu aspect sarcomatoid.

D. EVOLUŢIA este **lentă,** cu timpul de dublare tumoral de 500 zile. Ea se caracterizează prin:

1. Invazie venoasă (cea mai frecventă);
2. Invazie cu propagare limfatică (25-38% din cazuri);
3. Metastazare:
   - pulmonară (56%);
   - osoasă (43% în vertebrele lombare datorită anastomozelor venoase Batson);
   - cerebrală (8%);
   - suprarenaliană;
   - în rinichiul controlateral;
   - hepatică (foarte rară, secundară);
   - orbitară, determinând sindromul Hutchinson caracterizat prin:
     - exoftalmie;
     - tumoră retroorbitară;
     - tumoră renală.
   - piele.

Supravieţuirea la 5 ani este de 93% în tumorile G1 şi de 7% în G3.

E. CLASIFICAREA TNM a tumorilor renale.

F. DIAGNOSTICUL CLINIC

Cancerul renal este un "clown" patologic tumoral, realizând o multitudine de manifestări clinice, care variază de la triada clasică (hematurie + durere + masă palpabilă) la simptomatologie determinată de sindromele paraneoplazice. Frecvent tumora este descoperită în stadiul de metastaze.

1. Triada clasică - formată din hematurie, durere, nefromegalie.

● Hematuria tumorală - este totală, abundentă, insidioasă, uneori simptom unic, alteori iterativă, nedureroasă;

● Durerea poate avea caracter de nefralgie surdă (datorată distensiei capsulei), până la colică renală (datorată unui cheag obstructiv sau fragmentării tumorii);

● Tumora (nefromegalie) - se poate evidenţia la 1/3 din bolnavi; poate ajunge la dimensiuni impresionante de peste 30 cm; caracteristici:

- dură, neregulată;
- contact lombar;
- mobilă sau fixă;
- sonoritate abdominală în zona hipocondrului, care impune efectuarea diagnosticului diferenţial cu tumora colică;

Se poate rupe spontan, determinând **sindrom Wünderlich,** caracterizat prin:

- dureri lombare intense;
- hematom retroperitoneal;
- semne de iritaţie retro şi intraperitoneală.

2. Varicocel simptomatic care apare în special pe dreapta din cauza unghiului de deschidere a venei spermatice în vena renală.

3. Ptoză renală la bărbaţi, rinichiul mobilizându-se datorită greutăţii proprii crescute.

4. Forme evidenţiate prin metastaze:

- sindrom pulmonar;
- sindrom osos;
- sindrom cerebral;
- sindrom adenopatic supraclavicular;
- sindrom hepatomegalic;
- sindrom obstructiv de venă cavă inferioară.

5. Sindroame paraneoplazice (30% din cazuri)

a. anemia - nu este explicabilă numai prin hematurie, ci este o anemie de tip normocrom, normocitar prin scăderea capacităţii de utilizare a fierului, ca în toate inflamaţiile cronice.

b. febra prelungită, permanentă, rezistentă la antibiotic (săptămâni, luni, cu valori mai mici de 38°C). Nu are nici o legătură cu mărimea tumorii sau cu tipul histologic şi este datorată unor substanţe pirogene tumorale. Febra scade instantaneu după excizia tumorii şi creşte la apariţia metastazelor. Poate fi primul semn clinic.

c. scăderea în greutate cu alterarea stării generale.

d. poliglobulia este datorată eliberării eritropoietinei din ţesutul neoplazic (celulele interstiţiale peritubulare).

e. leucozele limfoide, sindromul de hipercoagulabilitate.

f. formele hepatice (hepatopatia nemetastatică în care se descriu hepatotoxine şi activare de autoanticorpi antihepatocitari) realizează **sindromul Stauffer** caracterizat prin:

- creşterea timpului de protrombină (hipoprotrombinemie);
- creşterea fosfatazei alcaline;
- creşterea bilirubinei indirecte;
- creşterea $\alpha 1$ şi $\alpha 2$ globulinelor;
- creşterea γ globulinelor.

g. forme endocrine care secretă:

- parathormon-like peptide (PTH-LP) cu hipercalemie secundară;
- renină care determină hipertensiune;
- eritropoietină;
- calcitonină care, asociat cu PTH-LP, determină **sindromul Sanarelli** caracterizat prin hipercalcemie cu calcificare tumorală şi depozite de calciu în miocard, creier, periarticular;
- prostaglandine (E şi F_2);
- enzime lipolitice şi glicolitice;
- gonadotrofină corionică (β-hCG);

- insulină, glucagon şi enteroglucagon;
- producţie ectopică de ACTH cu sindrom Cushing.

h. forme cardiovasculare (10-30%) caracterizate prin:

- HTA datorată hipersecreţiei de renină, fenomenului Goldblatt (obstrucţia sistemului arterial extra- sau intrarenal), poliglobuliei secundare excesului de EPO, hipercalcemiei şi fistulelor arteriovenoase;
- insuficienţă cardiacă datorită fistulelor arterio-venoase formate de tumoră;
- tulburări de coagulare (creşterea timpului de protrombină, disfibrinogenemie).

i. alte forme:

- polineuropatie cu prezenţă în circulaţie de Ac antiţesut renal;
- amiloidoză secundară.

6. Metastazarea se face: pulmonar, osos, cerebral, ganglionar, hepatic, vena cavă inferioară.

G. DIAGNOSTIC PARACLINIC

1. Imagistic

a. Radiografia renală simplă (RRS) - rinichi mare, neregulat, neomogen, cu zone de calcificare.

b. Radiografia pulmonară descoperă imagini asemănătoare „baloanelor de săpun" în cazul prezenţei metastazelor pulmonare;

c. UIV - „sindromul tumoral radiologic":

- calice amputate;
- lacune;
- amputări şi dezorientări ale sistemului pielocaliceal;
- rinichi mut urografic;
- ureter împins către lateral.

d. Ecografia este prima metodă imagistică care se efectuează în diagnosticul paraclinic. Poate pune în evidenţă o leziune chistică sau solidă tumorală.

e. Arteriografia renală clasică sau cu substanţe farmacoactive (noradrenalină 5 μg) poate fi folosită atât ca investigaţie, cât şi ca mijloc adjuvant de tratament. Cancerul renal este o tumoră „hipervasculară", cu „lacuri" venoase în interior, cu reţinerea substanţei de contrast în spaţiile vasculare sau cu arii necrotice şi şuntarea rapidă a substanţei de contrast în vena renală. Comparând-o cu urografia, se poate preciza că „UIV se opreşte la marginea tumorii, iar arteriografia pătrunde în tumoră". Este azi mult mai rar utilizată datorită tomografiei computerizate şi a rezonanţei magnetice.

f. Cavografia (poate pune în evidenţă invazia venei cave). Este azi înlocuită de tomografia computerizată.

g. Tomografia computerizată evidenţiază caracterele leziunii înlocuitoare de spaţiu renal, extensia extrarenală şi conţinutul venei renale şi a venei cave. Este importantă în evaluarea metastazelor ganglionare sau abdominale. Este metoda de elecţie pentru diagnostic şi stadializare.

h. Pielografia (UPR) este folosită rar (pentru rinichiul mut urografic)

i. Scintigrafia renală (farmacoscintigrafia)- pentru a evidenţia leziuni înlocuitoare de spaţiu (nu are selectivitate şi nici specificitate).

j. Scintigrafia osoasă - pentru a evidenţia eventuale metastaze osoase.

k. RMI are aceleaşi indicaţii ca şi TC; importantă în stabilirea invaziei venei renale sau VCI, fiind mai sensibilă decât TC.

2. Markerii tumorali

- LDH;
- antigenul carcinoembrionar;
- antigenul fetoplacentar;
- fosfatazele alcaline;
- Ig M;
- poliamine;
- antigenul tumoral leucocitar;
- eritropoietina serică.

Sunt nespecifici, valorile crescute fiind doar orientative.

3. Citologia aspirativă poate fi indicată în tumorile dezvoltate în chiste renale preexistente (pentru diagnosticul cancerului dendritiform).

H. TRATAMENTUL cancerului renal depinde de stadiul tumoral:

I. Tumoră limitată la capsulă;
II. Tumoră cu invazia grăsimii perirenale;
III. Invazie ganglionară, a venei renale, venei cave şi a glandei suprarenale;
IV. Invazie în organele vecine.

Sinteza alternativelor de tratament decelează:

1. Pentru stadiul I, II şi III tratamentul chirurgical de elecţie este **nefrectomia perifascială lărgită,** „în vas închis" (nu este de fapt o variantă operatorie urologică pură, ci una „vasculară"), la care se poate asocia limfadenectomie periaortocavă.

Se discută şi varianta chirurgiei conservatoare („nephron-sparing surgery"), care reprezintă enucleerea unei tumori bine delimitate „încapsulate". Este de luat în discuţie pentru rinichiul unic chirurgical, congenital. Pentru situaţia cu celălalt rinichi indemn, problema alegerii unei chirurgii conservatoare, chiar într-un stadiu bine delimitat, suscită controverse.

Pentru tumora renală bilaterală, nefrectomia pe o parte şi eventuala operaţie conservatoare pe partea opusă este de discutat. Nefrectomia bilaterală este oncologic logică, dializa şi transplantul fiind alternativele ulterioare.

Operaţii de excepţie sunt necesare pentru cazuri deosebite: tumori renale cu invazie de venă cavă şi/sau cu dezvoltare până în atriu ! Nefrectomia perifascială asociată cu cavectomie (efectuată de urolog) completată cu extragerea trombusului neoplazic din atriu prin toracotomie sub circulaţie extracorporală (efectuată de chirurgul cardiovascular) este astăzi posibilă.

Metastaza unică se pretează la tratament de rezecţie.

Limfadenectomia este încă controversată. Aprecierea postchirurgicală a invaziei ganglionare este importantă pentru conducerea unei terapii adjuvante cât mai adecvate.

2. Radioterapia are rezultate incerte, neconcludente, tumora fiind rezistentă la tratamentul radioterapeutic. Are în special efect antalgic.

3. Chimioterapia se realizează cu: adriamicină, vinblastină, hidroxiuree, 5-fluorouracil. Tratamentul este general sau locoregional prin infuzie continuă sau discontinuă. Rezultatele nu sunt încurajatoare.

4. Tratamentul hormonal se poate face cu progesteron i.m. 100-300 mg/zi. 10% din tumori regresează datorită receptorilor de suprafaţă. Se poate aplica drept tratament adjuvant, dar rezultatele sunt slabe.

5. Embolizarea arterei renale (angioinfarctizarea) în cazuri inoperabile poate opri sângerările anemiante impresionante. Febra şi durerea lombară sunt complicaţiile cele mai redutabile după acest tip de terapie paleativă.

6. Imunoterapia se poate aplica pe cale generală nespecific (BCG, TNF, α_1 şi α_2 interferon, interleukina 2, β şi γ interferon) sau specific (anticorpi monoclonali) G250/OKT$_3$. Se mai pot administra ser antilimfocitar (imunoterapia adoptivă - limfokine activated killer cells LAK) şi tumor infiltrating limphocyte (TIL).

SARCOAMELE RENALE

Reprezintă 1-3% din neoplasmele renale

1. Fibrosarcomul este cel mai frecvent, având origine în capsula renală. Are ritm rapid de creştere, invadând vena renală. **Clinic** - triada tumorală clasică (hematurie + durere + masă palpabilă) apare tardiv. Rata de supravieţuire la 5 ani este sub 10%.

2. Leiomiosarcomul apare mai frecvent la femei. Este o tumoră agresivă, frecvent în momentul diagnosticării existând metastaze.

3. Altele: rabdomiosarcom, sarcom osteogenic, liposarcom. Au malignitate mare, fiind frecvent diagnosticate în stadiul de metastaze. Sunt radio şi chimiorezistente.

TUMORA WILMS (NEFROBLASTOMUL)

A. GENERALITĂŢI

Reprezintă tumora renală a copilului. Maxima frecvenţă este la 3,5 ani (sporadic) şi 2.5 ani (ereditar), cu o repartiţie egală a sexelor. Supravieţuirea este de circa 60%.

Nefroblastomul este o tumoră embrionară care se poate asocia cu malformaţii congenitale generale (hamartoame, hemangioame, aniridie, sindrom Weidemann-Beckwith etc.) sau urinare (duplicitate pieloureterală, rinichi ectopici, în potcoavă, hemihipertrofie, sindromul WAGR etc.). Apariţia tumorii Wilms are ca leziune cromozomială deleţia braţului scurt al cromozomului 11 (11p13).

În 5-10% din cazuri este bilaterală.

B. ANATOMIE PATOLOGICĂ

1. Macroscopic

- tumoră frecvent unică, situată la un pol renal;
- greutate de peste 500 g, ajungând la valori impresionante (deformează abdomenul copilului);
- se poate descrie pe secţiune o „pseudocapsulă";
- culoare albicioasă cu zone gălbui sau închise;
- pe secţiune apar septuri fibroase cu aspect chistic şi necrotic;
- poate invada vena renală sau vena cavă (6% dintre cazuri) şi/sau ganglionii hilari şi periaortocavi.

2. Microscopic

- elemente embrionare blastomatoase nediferenţiate: celule grupate cu nuclei tahicromatici, asociate cu celule eozinofilice;
- se descriu 3 tipuri celulare:
  - celule blastomatoase (celule renale imature);
  - celule epiteliale (celule diferenţiate, cuboidale);
  - stromă asociată cu: celule grăsoase, cartilaginoase, resturi osoase, fibre musculare.

National Wilms' Tumor Studies (NWTS) împarte tumorile Wilms în:

- favorabile histopatologic (tipuri celuare neagresive);
- nefavorabile histopatologic (tipuri celulare anaplazice) care sunt de tip 1, 2, 3, sarcom cu celule clare, tumori rabdomatoide.

C. CLASIFICAREA tumorii Wilms

Se descriu 5 stadii:

1. Tumora nu a depăşit capsula; fără metastaze; fără ruptură intraoperatorie; fără tumoră reziduală postoperator.
2. Tumora a spart capsula, invazie ganglionară, vasculară sau în căi, fără ruptură intraoperatorie, fără tumoră reziduală postoperator.
3. Tumoră în acelaşi stadiu ca 2, dar ruptă sau biopsiată operator, cu biopsie pozitivă perihilar sau în ganglionii periaortici, invazie peritoneală, rezecţie incompletă datorită invaziei structurilor vitale adiacente.
4. Tumoră ca în stadiul 3, dar cu metastaze hematogene (plămân, ficat, os, creier).
5. Tumoră bilaterală (concomitentă sau succesiv diagnosticată).

D. DIAGNOSTICUL CLINIC

Majoritatea cazurilor sunt asimptomatice şi diagnosticul se pune prin palparea tumorii ca o masă abdominală dură, imobilă, uneori cu consistenţă nodulară; consistenţa dură şi imobilitatea o diferenţiază, la examenul clinic, de hidronefroză sau chisturi renale. Când tumora este foarte mare, poate produce tulburări respiratorii.

În 50% din cazuri, primul semn este durerea abdominală sau lombară, însoţită de febră şi hematurie secundară necrozei intratumorale. La 2/3 din cazuri apare HTA prin secreţie de renină la nivel tumoral sau prin compresia de către tumoră a arterei renale.

Tardiv apar: fatigabilitate, scădere ponderală, febră, alterarea stării generale.

Metastazarea se produce în plămâni, oase, ficat, măduva osoasă.

E. INVESTIGAŢIILE PARACLINICE

1. Analize bioumorale uzuale: anemie.

2. Dozarea eritropoietinei, a acidului hialuronic (mult crescut în tumora Wilms), studiu imunohistochimic al enolazei specifice neurale.

3. Ecografia este prima explorare imagistică care poate pune în evidenţă leziunea înlocuitoare de spaţiu renal (aspectul solid asociat cu cel chistic). De asemenea, investighează cavitatea abdominală (metastaze hepatice etc.).

4. TC este investigaţia de elecţie pentru tumora Wilms, putând evalua corect extensia locală şi regională, starea ganglionilor, metastazele abdominale. Pe regiunea toracică este metodă de urmărire a evoluţiei bolnavilor sub tratament complementar.

5. Rezonanţa magnetică are indicaţii asemănătoare tomografiei.

6. Urografia a rămas încă în arsenalul investigativ al tumorilor Wilms mai ales pentru aprecierea funcţiei renale în special în tumorile bilaterale (eventual operaţii conservatoare pe rinichiul unic după nefrectomie pe partea opusă). Se poate pune în evidenţă sindromul tumoral radiologic sau rinichi mut urografic. Este azi practic înlocuită de tomografia computerizată.

7. RRS poate evidenţia calcificări tumorale sau deformări ale ariilor renale.

8. Arteriografia renală este din ce în ce mai puţin utilizată datorită invazivităţii şi desigur a elementelor de diagnostic relevante aduse de celelalte explorări. La copil se adaugă şi alte complicaţii faţă de adult, ceea ce o face aplicabilă de excepţie.

9. Radiografia pulmonară - pentru evidenţierea metastazelor pulmonare.

10. Scintigrafia osoasă - pentru metastazele osoase.

F. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL se poate face cu:

1. Neuroblastomul (tumoră retroperitoneală).
2. Hidronefroza congenitală.
3. Nefroblastomatoza difuză (tumoră benignă).
4. Displazia renală multichistică.
5. Nefromul mezoblastic (tumoră benignă excepţional de rară).

G. TRATAMENTUL tumorii Wilms

Este reprezentat de:

1. Tratament chirurgical:

- nefrectomie perifascială lărgită pe cale anterioară (transperitoneală) - de elecţie. Limfodisecţia ganglionilor periaortici este necesară pentru evaluare. Pentru stadiile 1 şi 2 se asociază chimioterapie, iar pentru stadiile 3, 4 şi 5 chimio- şi radioterapie.
- nefrectomie parţială sau tumorectomie pentru tumorile periferice bine delimitate (surprinse în stadii incipiente).
- nefrectomie totală pe o parte şi nefrectomie parţială pe partea opusă în aceeaşi şedinţă operatorie prin abord anterior transperitoneal (pentru tumori bilaterale).
- nefrectomie bilaterală (pentru tumori bilaterale, când amândouă localizările tumorale au fost surprinse în stadii tardive), urmată apoi de dializă cronică şi eventual transplant.
- nefrectomie parţială pe rinichi unic (când tumora poate fi extirpată corect) sau nefrectomie cu dializă şi apoi eventual transplant.
- exereza metastazelor unice (pulmonare, hepatice) se poate realiza concomitent cu cea a tumorii renale.

2. Tratamentul radioterapic se poate adresa stadiilor 3, 4 şi 5 (postperator); tumora Wilms este o tumoră radiosensibilă.

3. Tratamentul chimioterapic are indicaţie în stadiile 3, 4, şi 5 ca tratament adjuvant. Se pot folosi: actinomicina-D, vincristină şi doxorubicină sau ciclofosfamidă. Eficienţă bună în asociere cu radioterapia.

Bibliografie

- *Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, ed 5, WB Saunders, Philadelphia, 1996*
- *Campbell MF, Harrison JS: Urology, WB Saunders, Philadelphia, 1992*
- *Eble JN: Tumors and Tumor-like Conditions of the Kidneys and Ureter, Churchill Livingstone, New York, 1990*
- *Edelman CM: Pediatric Kidney Disease, ed 2, Little, Brown and Company, Boston, 1992*
- *Gillenwater JY, Grayhock JT, Howards SS, Duckett JW: Adult and Pediatric Urology, third edition, Mosby, Year Book, 1996*
- *Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994*
- *Hasuy Y, Nishi S, Kitada S: The prognostic significance of vascular invasion in upper urinary tract transitional cell carcinoma. J Urol 148, 1992*
- *Heney NM, Ahmed SW, Flanagan MJ: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol 130, 1983*
- *Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby - Year Book, 1995*
- *Javadpour N: Cancer of the Kidney, Thieme-Stratton, New York, 1984*
- *Koo HP, Hensle TW: Molecular biology of Wilms'tumor. Urol Clin North Am 20, 1993*
- *Massry SG, Glassock RJ: Textbook of nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995*
- *Novick AC, Streem S, Montie JE: Conservative surgery for renal cell carcinoma. Br J Urol 141, 1989*
- *Ramsay J: Immunotherapy and chemotherapy for carcinoma of the kidney. Br J Urol 70, 1992*
- *Resnick MI, Kursh EE: Current Therapy in Genitourinary Surgery, Mosby - Year Book, St. Louis, 1992*
- *Rielselbach RE, Garnick MB: Cancer and the Kidney, WB Saunders, Philadelphia, 1982*
- *Schroeder FH, Klijn JGM, Kurth KH, Pinedo HM, Splinker TAW, de Voogt HJ: Progress and Controversies in Oncologic Urology, second edition, Allan R Liss, New York, 1988*
- *See WA, William RD: Tumors of the kidney, ureter and bladder. West J Med 156, 1992*
- *Skinner DG, DeKernion JB: Genitourinary Cancer, 1978*
- *Smith EH, Bennet AH: The usefulness of ultrasound in the evaluation of renal masses in adults. J Urol 113, 1975*
- *Stamey TA, Yang N, Hay AR: Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of prostate. N Engl J Med 317, 1987*
- *Ziegelbaum M, Novick AC, Streem SB: Conservative surgery for transitional cell carcinoma of the renal pelvis. J Urol 138, 1987*

capitolul 15

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Ion Ioan Costică, Alexandru Ciocâlteu, Gheorghe Nicolae, Dan Georgescu

B.C.U. „N. Gunescu" Iași

I. SINDROAME CLINICE MAJORE (vezi şi capitolul 4)

A. AZOTEMIA PRERENALĂ

● Asocierea dintre hipotensiune, hipovolemie şi scăderea perfuziei renale este cea mai frecventă cauză a azotemiei acute la bolnavii spitalizaţi. Depleţia volumului extracelular determină răspunsuri sistemice compensatorii. Se produce activarea sistemului nervos autonom, a sistemului renină- angiotensină şi eliberare de hormon antidiuretic, rezultând vasoconstricţie periferică, stimularea setei, scăderea conţinutului electrolitic al sudorii.

● Răspunsul renal este multifazic.

● Modificarea cea mai **precoce** este creşterea reabsorbţiei tubulare de sodiu şi apă, mediată hormonal şi nervos. Scăderea consecutivă a fluxului urinar şi a clearance-ului ureei generează o creştere disproporţionată a ureei sanguine, în timp ce creatininemia rămâne constantă.

● Hipovolemia prelungită declanşează în continuare autoreglarea renală a fluxului sanguin şi a RFG, iniţial cu scăderea fluxului plasmatic renal şi redistribuirea sa din corticală în medulară, cu scăderea RFG.

● **Cauze suplimentare** de azotemie prerenală, nu neapărat asociate cu scăderea RFG, sunt situaţiile care cresc producerea de uree: ingestie crescută de proteine, catabolism proteic crescut (febră, chirurgie, steroizi, tetracicline).

● **Durata ischemiei** este elementul esenţial: azotemia extrarenală iniţiată prin ischemie de scurtă durată secundară hipovolemiei (fără elemente supraadăugate de hipercatabolism proteic, diselectrolitemii etc.) se poate transforma în necroză tubulară acută prin ischemie prelungită +/- elemente supraadăugate.

Cauze de hipoperfuzie renală asociate cu insuficienţa renală acută

1. Scăderea volumului intravascular

- traumatisme întinse, arsuri, crush-syndrome;
- hemoragii (postpartum, gastrointestinale, chirurgicale);
- pancreatită, vărsături, diaree, peritonită, deshidratare;
- hipoalbuminemie;
- pierderi renale (cetoacidoza diabetică, exces de diuretice, insuficienţă cortico-suprarenală).

2. Scăderea debitului cardiac

- insuficienţă cardiacă congestivă severă sau sindrom de debit cardiac scăzut (boală miocardică, valvulară sau pericardică, aritmii, tamponadă);
- hipertensiune pulmonară, embolism pulmonar masiv;
- ventilaţie mecanică cu presiune pozitivă.

3. Creşterea raportului rezistenţe renale/rezistenţă sistemică

a. vasoconstricţie renală - agonişti alfa - adrenergici;
- hipercalcemie, amfotericină.

b. vasodilataţie sistemică - medicaţie antihipertensivă, scăderea postsarcinii;
- şoc anafilactic;
- anestezie;
- sepsis;
- supradozaj de droguri;
- insuficienţă hepatică.

4. Obstrucţie renovasculară
- artera renală: ateroscleroză, embolism, tromboză, anevrism disecant, vasculită;
- vena renală: tromboză, compresie.

5. Obstrucţie glomerulară şi a vaselor mici
- glomerulonefrită, vasculită;
- toxemia gravidică;
- sindromul hemolitic - uremic;
- coagulare intravasculară diseminată;
- hipertensiune malignă;
- radiaţii.

6. Creşterea vâscozităţii sanguine
- mielom multiplu;
- macroglobulinemia;
- policitemia.

7. Agravarea hipoperfuziei renale prin modificările de autoreglare renală
- inhibitori ai sintezei de prostaglandine (în insuficienţa cardiacă congestivă, sindromul nefrotic, ciroză, hipovolemie sau boală renală preexistentă);
- inhibitori ai enzimei de conversie în stenoza de arteră renală sau insuficienţa cardiacă.

B. INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ INTRISECĂ (NECROZA TUBULARĂ ACUTĂ, NEFROPATIA VASOMOTORIE) (IRAI, NTA)

Este produsă de ischemie sau nefrotoxice, frecvent asociate.

1. Hipoperfuzia renală

Hipoperfuzia renală este cea mai frecventă cauză care determină singură IRAI în traumatisme, chirurgie, hemoragii sau deshidratare. Situaţiile enumerate mai sus pot determina o scădere uşoară a RFG (azotemie extrarenală) sau afectare ischemică francă (IRAI) prin intensitatea sau/şi durata hipoperfuziei renale.

a. Mecanismele patogenice şi clinica răspunsului renal la hipoperfuzie

(1) Hipoperfuzia corticală
- generează sindromul de azotemie prerenală;
- debit urinar scăzut;
- concentraţia urinară crescută (Uosm > 500 mOsm);
- fracţia de extracţie a sodiului (FeNa) scăzută;
- rata filtrării glomerulare (RFG ml/min) = 40-100;
- clearance uree (U) > clearance creatinină (C);
- reversibilitate imediată.

(2) Hipoperfuzia medulară - sindrom intermediar
- sinonime: necroză tubulară acută incompletă, incipientă sau parţială;
- debit urinar variabil;
- concentraţia urinară scăzută;
- FeNa scăzută;
- RFG = 20-60 ml/min;
- reversibilitate în 1- 3 zile.

(3) Ischemia medulară - necroza tubulară acută (NTA)

● **IRA nonoligurică**
- debit urinar > 400 ml/zi;
- izostenurie;
- FeNa variabilă;
- RFG = 2-25 ml/min;
- reversibilitate în 1-2 săptămâni.

- **IRA oligurică**
  - debit urinar < 400 ml/zi;
  - izostenurie;
  - FeNa > 1 %;
  - RFG = 0-20 ml/min;
  - reversibilă în 2 -3 săptămâni.

(4) Ischemia corticală

- **incompletă**
  - generează necroză corticală:
  - oligoanurie/anurie;
  - FeNa > 1-3 %;
  - RFG = 0-5 ml/min (0 în anurie);
  - reversibilitate imprevizibilă.
- **completă**
  - de obicei ireversibilă.

b. Fracţia de excreţie a sodiului se defineşte ca clearance-ul sodiului exprimat procentual faţă de RFG.

$$FeNa\ (\%) = \frac{U_{Na} x V}{P_{Na}} : RFG \times 100$$

şi

$$FeNa\ (\%) = \frac{U_{Na} \times V}{P_{Na}} : \frac{Ucr \times V}{Pcr} \times 100$$

sau

$$FeNa\ (\%) = \frac{U_{Na}}{P_{NA}} : \frac{Ucr}{Pcr} \times 100$$

c. Convenţional, **indicele de insuficienţă renală** (IIR) se defineşte ca:

$$IIR = U_{Na} : \frac{Ucr}{Pcr}$$

- Grade variate de necroză corticală survin după ischemie prelungită, cauzată frecvent de complicaţiile sarcinii (abruptio placentae, placenta praevia, avort septic), coagularea intravasculară diseminată, şoc.

2. Nefrotoxicitatea

- Datorită funcţiei de excreţie a deşeurilor, cu irigaţie sanguină crescută şi mecanisme eficiente de concentrare a urinei, rinichiul este expus la concentraţii crescute de substanţe, de două - trei ori mai înalte decât în alte ţesuturi. Celulele tubulare renale sunt prima ţintă pentru medicamente, solvenţi, metale grele şi alte toxice exogene sau endogene.
- Insuficienta renală acută nefrotoxică este de obicei reversibilă; poate fi prevenită sau corectată după îndepărtarea agentului cauzal.
- Gradul de afectare este strâns legat nu numai de concentraţia toxicului şi durata expunerii, ci mai ales de factorii predispozanţi sau determinanţii genetici ai susceptibilităţii gazdei. Sindroamele renale produse de medicamente - disfuncţia tubulară (litiu), necroza papilară (analgezice) sau nefrita interstiţială (alergie medicamentoasă) sunt frecvent asociate cu IRA.

C. NEFRITA TUBULOINTERSTIŢIALĂ ACUTĂ (NTIAC)

- Este produsă prin mecanism imun.
- Apare după administrare de medicamente, în infecţii, în sindroamele infiltrative din leucemii, limfoame, sarcoidoză.
- Rol esenţial are imunitatea celulară, fapt demonstrat prin prezenţa în exces a limfocitelor T citotoxice.

● Febra, rashul, artralgiile, limfadenopatia şi eozinofilia sugerează NTIAc ca afecţiune cauzală a sindromului de IRA. Eozinofiluria, scintigrafia cu Gallium - 67 pozitivă şi sedimentul urinar modificat sprijină diagnosticul. Pentru diagnosticul de certitudine se indică puncţia biopsie renală.

● Antiinflamatoriile nesteroidiene produc NTIAc şi sindrom nefrotic; puncţia renală evidenţiază leziuni glomerulare minime şi afectare tubulară.

D. GLOMERULONEFRITA ŞI VASCULITELE VASELOR MICI

● Vasculita, glomerulonefrita acută (GNA) şi GN rapid progresivă (GNRP) pot debuta cu IRA.

● Febra, manifestările extrarenale şi sedimentul urinar de tip nefritic permit diferenţierea. Puncţia biopsie renală tranşează diagnosticul.

E. AZOTEMIA POSTRENALĂ

1. Cauze

a. obstrucţia ureterală (bilaterală sau pe rinichi unic funcţional)

● extraureterală
- tumori: cervix, prostată, endometrioză;
- fibroză periureterală;
- anevrism aortic inflamator;
- ligatura accidentală de uretere în chirurgia pelvină;
- hemoragie retroperitoneală.

● intraureterală
- sulfonamide şi cristale de acid uric;
- cheaguri de sânge;
- detritusuri celulare;
- calculi;
- edem;
- necroză papilară;
- embolie fungică.

b. obstrucţie vezicală
- calculi;
- cheaguri;
- hipertrofie prostatică;
- carcinom vezical;
- infecţie vezicală;
- funcţională - neuropatie;
  - ganglioplegice;

c. obstrucţie uretrală
- valvă congenitală;
- strictură;
- fimozis;
- tumoră.

2. Pentru **diagnosticul de obstrucţie postrenală** pledează antecedentele de infecţii urinare recurente simptomatice, litiaza, anuria brusc instalată, alternanţa anurie/poliurie, istoricul de boală pelvină sau retroperitoneală, tumori, iradiere abdominală, chirurgia pelvină.

II. CLINICA ŞI LABORATORUL IRA

● **Diagnosticul pozitiv** al IRA este un diagnostic de excludere deoarece azotemia prerenală, azotemia postrenală şi bolile parenchimatoase renale (GNDAc, NTIAc etc.) pot produce un tablou clinic asemănător cu al necrozei tubulare acute. Nefropatiile şi azotemiile pre- şi postrenale beneficiază - spre deosebire de necroza tubulară acută- de tratament specific.

● Datele anamnestice, examenul obiectiv, datele paraclinice permit - în majoritatea cazurilor - precizarea diagnosticului.

● Destul de frecvent bolnavul este menţinut în viaţă prin mijloace de epurare extrarenală fără a avea certitudinea etiologiei sindromului de insuficienţă renală acută; evoluţia ulterioară - posibila reluare a diurezei, scăderea valorilor retenţiei azotate- ne poate permite reluarea investigaţiilor în vederea precizării diagnosticului etiologic.

A. EXAMENUL OBIECTIV

1. Obiective

- aprecierea stării de hidratare a bolnavului;
- detectarea unei posibile obstrucţii;
- evidenţierea semnelor clinice de boală sistemică.

2. Examenul clinic va căuta:

- modificări ortostatice ale presiunii arteriale, alura ventriculară, mucoase uscate, absenţa transpiraţiei axilare;
- jugulare turgescente;
- galop;
- raluri pulmonare bilaterale;
- ascită, edeme, anasarcă;
- prostată mărită, masă cervicală sau pelvină;
- vezică urinară palpabilă;
- examinarea fundului de ochi pentru decelare de exsudate, hemoragii, edem papilar, pete Roth, embolusuri de colesterol;
- examinarea cutanată şi a fanerelor pentru peteşii, hemoragii, rash, urticarie, exfoliaţii, telangiectazii, calcificări digitale;
- echimoze abdominale.

2. Sumar de urină

● **IRA prerenală**

- densitate > 1015;
- pH<6;
- proteine: urme fine;
- sediment: cilindri hialini sau granulari fini.

● **IRA postrenală**

- densitate 1010;
- pH > 6;
- proteine: urme fine;
- hemoglobină +;
- sediment: hematii, leucocite.

● **Afectare glomerulară**

- densitate > 1020;
- pH<6;
- proteinurie: importantă (glomerulară);
- sediment: hematii, cilindri eritrocitari, leucocite, cilindri grăsoşi.

● **Afectare vasculară**

- densitate > 1020 în afectare preglomerulară;
- pH<6;
- proteine: urme fine;
- sediment: hematii, cilindri eritrocitari.

● **Afectare interstiţială**

- densitate 1010;
- pH 6-7;
- proteine: urme fine;
- sediment: leucocite, cilindri leucocitari, eozinofile, hematii, celule epiteliale tubulare.

● **Necroză tubulară acută**

- urină maronie;
- densitate 1010;
- pH 6-7;
- proteine: urme fine;
- sânge: prezent;
- sediment: hematii, leucocite, celule epiteliale tubulare, cilindri epiteliali şi pigmentari.

• **Intoxicaţie cu etilenglicol** - asemenea necrozei tubulare acute, plus cristale de oxalat de calciu, inclusiv intracelulare.

• **Nefropatie urică acută** - asemenea necrozei tubulare acute, plus cristale de acid uric.

B. INDICII URINARI

• Calcularea indicilor urinari are drept scop evidenţierea alterărilor tubulare.

• Folosirea indicilor urinari se bazează pe faptul că rinichiul îşi menţine intactă capacitatea de concentrare şi reabsorbţie tubulară a sodiului în azotemia prerenală, boli vasculare de origine preglomerulară, în fazele precoce ale GNA şi în obstrucţia precoce, dar aceste funcţii se alterează în nefropatiile tubulointerstiţiale, glomerulonefrita cronică şi obstrucţia postrenală.

• Pentru a avea utilitate diagnostică, eşantioanele de sânge şi urină trebuie prelevate înaintea administrării de lichide, manitol, diuretice, dopamină sau alte vasodilatatoare.

• Cei mai sensibili indici sunt **indicele de insuficienţă renală şi fracţia de excreţie a sodiului.**

Indice	IRA prerenală	Necroza tubulară acută
Densitatea	> 1020	< 1010
Osmolaritatea urinară (mOsm/kg H_20)	>500	<350
Uosm/Posm	> 1,3	< 1,1
Sodiul urinar (mEq/1)	< 20	> 40
Uree urinară/plasmatică	> 8	< 3
Creatinină urinară/plasmatică	> 40	< 20
IIR	<1	>1
$FE_{Na}(\%)$	<1	>1

C. DIAGNOSTICUL PARACLINIC

1. Ecografia renală este singura explorare importantă pentru diagnostic. Oferă următoarele date:

- dimensiunile rinichilor;
- prezenţa sau absenţa calculilor, a chisturilor;
- prezenţa unor tumori abdominale;
- existenţa hidronefrozei.

2. Urografia intravenoasă este interzisă în IRA! Ea nu oferă date despre etiologia IRA, şi, în plus, poate accentua leziunile existente.

3. Tomografia computerizată nu oferă date în plus în diagnosticul obstrucţiei, doar o mai precisă localizare a acesteia, mai ales în cea de cauză retroperitoneală; utilă în traumatisme renale, mase renale.

4. Radiografia renală simplă - pentru mărimea rinichilor, calcificări, calculi (mai ales pentru cei ureterali!), colecţii gazoase anormale; este o investigaţie obligatorie.

5. Nefrostomie percutană şi pielografie anterogradă - pentru localizarea şi eliminarea obstrucţiei.

6. Pielografie retrogradă - pentru localizarea şi eliminarea obstrucţiei.

7. Scintigrafie - pentru fluxul sanguin şi funcţionalitatea renală; scintigrafie cu Ga^{67} pentru nefrite interstiţiale acute.

8. Arteriografie şi venografie - pentru traumatisme renale, ocluzii vasculare, poliarterită nodoasă, tromboză de venă renală.

• Evidenţierea unor rinichi mici este sugestivă pentru insuficienţă renală cronică, deşi se pot găsi rinichi de dimensiuni normale sau crescute în insuficienţa renală cronică din diabetul zaharat, amiloidoză (IRA trebuie diferenţiată de IRC acutizată).

• Nefromegalia unilaterală este sugestivă pentru tromboza acută de venă renală sau obstrucţie unilaterală cu rinichi contralateral congenital hipotrofic sau nefuncţional.

9. Biopsia renală - are următoarele **indicaţii:**
- IRA de cauză necunoscută;
- IRA asociată cu glomerulonefrite, sindrom nefrotic sau vasculite, unde se poate încerca tratament „specific";
- IRA asociată cu nefropatii interstiţiale fără o etiologie precisă;
- IRA prelungită.

III. FIZIOPATOLOGIA IRA

A. GENERALITĂŢI

Insuficienţa renală acută este un sindrom constituit din diverse entităţi care au comun **creşterea retenţiei azotate.**

Din punct de vedere morfologic, leziunile variază de la modificări minime până la necroza tubulară acută, cea mai constantă leziune fiind alterarea microvililor din TCP, în special în segmentele sale terminale S2 şi S3. Expresia leziunilor minime este reprezentată de azotemia extrarenală, în faza sa iniţială. Persistenţa ischemiei produce alterări degenerative la nivelul celulelor tubulare, necroze, obstrucţie tubulară prin cilindri formaţi din celule necrozate şi detritusuri celulare. Traducerea clinică este oligoanuria; leziunile tubulare sunt difuze, cuprind şi TCD şi tubul colector.

B. MODIFICĂRILE CELULARE DIN IRA

În IRA se descriu 3 faze: faza de iniţiere (lezională), faza de stare şi faza de remisiune (convalescenţă).

1. Faza de iniţiere durează câteva ore şi este caracterizată de modificări marcate ale hemodinamicii şi funcţiei renale. Afectarea hemodinamică se datorează alterărilor vasculare (reversibile), dar cel mai dramatic aspect este reprezentat de leziunea celulară renală predominant tubulară, cu dezechilibru metabolic consecutiv.

2. Faza de stare se instalează în momentul în care aceste procese se echilibrează, iar hemodinamica renală se adaptează la noile condiţii. Durează zile- săptămâni şi se suprapune peste procesele de vindecare. Această stare este caracterizată de funcţia renală deficitară.

3. Faza de remisiune este caracterizată de proliferarea intensă a celulelor viabile restante, cu scopul de a repopula tubii afectaţi, precum şi de diferenţierea acestor celule pentru a restabili funcţia renală.

4. Alterări metabolice implicate în leziunea celulară
- depleţia de ATP;
- acumularea intracelulară de Ca;
- generarea de radicali liberi de oxigen;
- activarea fosfolipazei cu alterarea lipidelor membranare;
- disfuncţie citoscheletală: alterarea polarităţii celulare;
- activarea proteazelor.

Aceste mecanisme sunt interdependente.

a. Diminuarea depozitelor de ATP este o consecinţă directă atât a hipoxiei, cât şi a leziunii mitocondriale. După întreruperea fluxului sanguin, depozitele de ATP diminuă în câteva minute, cu acumulare de ADP şi AMP. Deşi incapacitatea de fosforilare a ATP se datorează iniţial hipoxiei, ischemia persistentă produce alterări la nivelul membranelor mitocondriale. Urmează balonizarea progresivă, iar intramitocondrial apar condensări şi calcificări secundare dezorganizării membranare, cu disfuncţie mitocondrială severă. Depleţia de ATP este cauza alterării transportului ionic şi a capacităţii de regenerare a celulelor ischemice. Reacţiile cele mai sensibile la depleţia de energie sunt cele de menţinere a homeostaziei intracelulare prin pompele ionice, căile de sinteză biomoleculară şi cele de menţinere a structurii celulare prin mişcarea compartimentelor citoplasmei. Administrarea experimentală de ATP sau analogi determină refacerea depozitelor de ATP şi scurtarea evoluţiei IRA. Remisiunea IRA se corelează strâns cu refacerea nivelului de ATP.

b. Incapacitatea de menţinere a homeostaziei calciului este una din consecinţele cele mai importante ale depleţiei de ATP. Concentraţia extracelulară a Ca este de 4 ori mai mare decât concentraţia intracelulară. Nivelele reduse de Ca intracelular sunt menţinute prin activitatea pompelor ionice ATP-dependente, care asigură transportul activ al Ca din celulă, precum şi prin preluarea activă a Ca de către mitocondrii şi reticulul endoplasmic. Acumularea intracelulară a Ca în absenţa substratului energetic suficient determină alterarea mitocondriilor, cu afectare în continuare a metabolismului energetic. În plus, calciul activează fosfolipazele şi proteazele, contribuind la leziunea celulară. Activarea fosfolipazelor, prin alterarea compoziţiei lipidelor membranare, creşte permeabilitatea celulară şi întreţine cercul vicios al influxului de Ca, leziunii mitocondriale şi deficitului de ATP.

c. Radicalii liberi de oxigen sunt implicaţi în leziunea celulară din IRA. După ischemie-reperfuzie, xantinoxidaza generează radicalul superoxid din produşii de degradare ai nucleotidelor purinice.

Defosforilarea ATP produce AMP, metabolizat ulterior de 5'-nucleotidază la adenozină, transformată apoi în inozină şi hipoxantină. Hipoxantina este transformată în xantină sub acţiunea xantinoxidazei, cu cedarea unui electron oxigenului molecular şi formare de radical superoxid; această reacţie se produce în timpul reperfuziei postischemice. În prezenţa fierului, superoxidul este redus la hidrogen peroxid şi la radicalul hidroxil.

Radicalii liberi de oxigen sunt produşi şi în lanţul de transport electronic mitocondrial şi microzomal, urmare a acţiunii ciclooxigenazei, în leucocitele infiltrative şi prin autooxidarea fierului şi a epinefrinei. Aceste reacţii sunt însă o sursă mai modestă de radicali de oxigen comparativ cu calea xantinoxidazei.

Radicalii liberi de oxigen determină peroxidare lipidică cu creşterea consecutivă a permeabilităţii membranare, oxidarea grupărilor sulfhidril de pe moleculele proteice, depolimerizarea polizaharidelor şi degradarea ADN. Na^+/K^+- ATP-aza este cea mai susceptibilă la stressul oxidativ, rezultatul fiind inactivarea transportorului, cu susceptibilitate crescută la degradare proteolitică.

Peroxidarea lipidică datorată speciilor de oxigen reactiv şi alterarea lipidelor membranare sub acţiunea fosfolipazelor determină creşterea permeabilităţii membranare şi creşte influxul de calciu intracelular, accentuând leziunea celulară.

d. Leziunea ischemică dezorganizează arhitectura celulară. Depolimerizarea microfilamentelor de actină afectează interacţiunile dintre celule şi determină pierderea polarităţii celulei epiteliale. Na^+/K^+-ATP-aza trece din membrana bazolaterală la nivel apical, împiedicând reabsorbţia sodiului. Alături de depleţia de ATP, acest lucru poate explica parţial excreţia fracţionată crescută a Na din IRA.

C. MECANISMELE DISFUNCŢIONALITĂŢII RENALE

Mecanismele nefronice ale disfuncţionalităţii renale din IRA sunt declanşate de:

- **Cauze vasculare**

- vasoconstricţie renală;
- scăderea permeabilităţii glomerulare.

- **Cauze tubulare**

- refluxul filtratului;
- obstrucţia.

1. Activarea feedback-ului tubuloglomerular

Ischemia renală reduce reabsorbţia fluidelor la nivelul TCP şi a tubului drept proximal. Modificările histologice la nivelul tubului distal sunt discrete şi se traduc prin reducerea reabsorbţiei NaCl în ramul gros ascendent al ansei Henle şi a permeabilităţii pentru apă dependentă de ADH a membranei tubului colector cortical.

2. Vasoconstricţia în IRA

O reducere cu 75% a fluxului plasmatic renal determină IRA. Restabilirea circulaţiei la nivele preischemice (prin agenţi farmacologici sau spontan) nu influenţează RFG, care se menţine mult scăzută.

Vasodilatatoarele de tip acetilcolină sau secretină nu îmbunătăţesc RFG în IRA ischemică instalată. PGE_2, PGI_2 sau blocantele canalelor de calciu au efect protector în IRA ischemică, dar efectul lor se datorează altor mecanisme decât celor vasodilatatoare.

Singura situaţie clinică în care vasoconstricţia renală joacă un rol esenţial atât în iniţierea, cât şi în menţinerea RFG scăzute este **nefrotoxicitatea ciclosporinică**. Ciclosporina determină constricţie severă reversibilă a arteriolei aferente, persistentă pe toată durata administrării drogului. Antagoniştii alfa-adrenergici, prostaglandinele şi agoniştii dopaminergici reduc rezistenţa vasculară renală, cresc fluxul sanguin renal şi îmbunătăţesc RFG.

Reducerea presiunii de perfuzie renală determină în rinichiul normal dilataţie a arteriolei aferente (autoreglare). Ischemia alterează autoreglarea fluxului sanguin renal pentru zile-luni.

Ischemia se traduce **histologic** prin necroză segmentară şi focală a celulelor musculare netede şi îngroşare şi fibroză adventiţială observată la nivelul arterelor arcuate şi interlobare.

Vasodilataţia arteriolară este rezultatul sintezei endoteliale inadecvate de NO şi vasoconstrictorilor derivaţi din endoteliu, de tip endotelină. Disfuncţia de autoreglare a fluxului sanguin renal contribuie la perpetuarea injuriei ischemice.

Ischemia este responsabilă de anomalii de distribuţie a fluxului sanguin renal. Aspectul histologic postischemic arată hiperemia stratului intern al medularei externe. La nivelul vaselor medulare se evidenţiază eritrocite captive intravascular, extinderea acestui proces fiind corelată cu severitatea reducerii RFG. Staza reduce fluxul sanguin şi, în consecinţă, RFG. Se datorează compresiei vasculare extreme determinată de edemul interstiţial, pierderii de apă prin creşterea permeabilităţii vasculare cu hemoconcentraţie consecutivă sau creşterii adezivităţii leucocitare la endoteliul vascular.

Fiziologic, ţesutul medular renal este paucivascularizat, iar celulele de la acest nivel (segmentul S3 - care reprezintă porţiunea cea mai distală a tubului proximal şi ramul gros ascendent al ansei Henle) sunt extrem de susceptibile la hipoxie.

Creşterea aportului de oxigen (vasodilatatoare) sau reducerea consumului de oxigen (inhibitori de transport sau protectori metabolici) protejează celulele tubulare de injuria hipoxică.

Efectele benefice ale administrării de furosemid sau manitol se datoresc îmbunătăţirii aportului de oxigen, deoarece necesarul de oxigen este mult diminuat prin inhibiţia reabsorbţiei active de NaCl.

3. Modificările permeabilităţii glomerulare

Coeficientul de ultrafiltrare glomerulară capilară (Kf) este determinat de conductivitatea hidraulică a capilarelor glomerulare şi de suprafaţa disponibilă pentru filtrare. Kf se modifică puţin după ischemie. Reducerea Kf este mult mai importantă în insuficienţa de filtrare din IRA toxică.

Suprafaţa filtrantă este dependentă de tonusul celulelor mezangiale; AGT II şi vasopresina sunt în contact cu celulele mezangiale; creşterea acestor substanţe în IRA contribuie la alterarea filtrării prin reducerea suprafeţei capilare glomerulare.

4. Retrodifuziunea filtratului glomerular

Celulele tubulare necrozate se desprind şi lasă în urmă o membrană bazală alterată, insuficientă pentru a realiza filtrarea. Procesul de filtrare continuă în capilarul glomerular, deşi filtratul nu ajunge în urina definitivă datorită shuntării către circulaţie prin membrana bazală tubulară alterată. O mare parte din cantitatea de filtrat retrodifuzează şi nu participă astfel la rata netă de filtrare.

5. Obstrucţia tubulară

Distrugerea microvililor din marginea în perie determină deformarea şi proeminarea membranei apicale în lumen, iar detritusurile se agregă cu proteina Tamm-Horsfall, cu formare de cilindri care obstruează temporar lumenul tubular. În ischemia precoce presiunea intratubulară creşte de peste trei ori faţă de valoarea bazală, apoi valorile se normalizează deoarece rata de filtrare glomerulară este abolită în nefronii obstruaţi, iar tubii afectaţi sunt distruşi ca răspuns la creşterea presiunii intratubulare. Efectul protector al administrării de furosemid sau manitol se datorează şi prevenirii obstrucţiei tubulare.

6. Feedback-ul tubuloglomerular

Reabsorbţia deficitară a solviţilor în TCP secundară leziunii celulelor epiteliale determină creşterea livrării de solviţi către macula densa a tubului distal, care activează un mecanism de semnalizare pentru creşterea tonusului arteriolei aferente şi reducerea fluxului sanguin renal. Reducerea RFG închide ansa de feedback; filtrarea şi livrarea de solviţi către segmentele nefronului distal este mult redusă.

În injuria nefrotoxică rata fluxului în TCP este invers proporţională cu concentraţia de NaCl din macula densa, ceea ce dovedeşte activarea mecanismului de feedback tubuloglomerular, care realizează o legătură între fenomenele vasculare şi tubulare, explicând de ce un parametru funcţional (RFG) se corelează cu gradul de necroză celulară tubulară în IRA.

7. Functia nefronului în IRA

RFG per nefron este relativ conservată în IRA ischemică la nivelul nefronilor superficiali, deşi RFG per rinichi este mult redusă, ceea ce a sugerat că nefronii profunzi sunt mai lezaţi decât cei superficiali.

Leziunile sunt diferite şi în cadrul aceleiaşi populaţii de nefroni, prin mecanisme diferite: obstrucţie tubulară, alterări ale gradientului de presiune glomerulară capilară etc.

D. ANOMALII METABOLICE ŞI ENDOCRINE ÎN IRA

1. Ionii divalenţi

- **Hiperfosfatemia** medie-severă (5-8 mg%) este caracteristică fazei oligurice a IRA; valori mult crescute apar în IRA prin rabdomioliză (până la 18 mg%). În faza de reluare a diurezei, concentraţia serică revine la normal sau sub aceste valori, prin creşterea excreţiei fracţionate de fosfaţi.
- **Hipermagneziemia** fazei oligurice a IRA este moderată, fiind sever crescută numai la pacienţi la care se administrează pansamente gastrice conţinând Mg; în reluarea diurezei valorile Mg seric revin la normal.
- **Hipocalcemia** se instalează la 1-2 zile de la debutul fazei oligurice şi persistă la reluarea diurezei; cauza: rezistenţa la acţiunea PTH-ului la nivel osos. Fac excepţie bolnavii cu IRA prin rabdomioliză sau pancreatită acută, la care pot avea valori mai mici şi la care faza oligurică evoluează cu hipercalcemie şi creşterea concentraţiei serice a vitaminei D_3 (mobilizarea calciului şi a vitaminei D_3 depozitate în muşchii lezaţi).

2. Vitamina D_3

Concentraţia serică a vitaminei D_3 este scăzută în faza oligurică şi la debutul fazei de reluare a diurezei, datorită turn-overului său ridicat. Nivelul creşte pe măsură ce se instalează poliuria. În IRA prin rabdomioliză se înregistrează valori crescute ale D_3 pe tot parcursul bolii.

3. Dereglări hormonale

- **PTH-ul**

Hiperfuncţia paratiroidiană indusă de hipocalcemie se instalează în decurs de ore de la debutul fazei oligurice; aceasta duce la apariţia HPTH, persistentă şi în faza de reluare a diurezei. Excepţie fac bolnavii cu rabdomioliză sau pancreatită acută, la care se înregistrează valori scăzute ale PTH-ului - probabil prin insuficienţă paratiroidiană.

- **Calcitonina** - prezintă niveluri sanguine crescute pe tot parcursul bolii (producţie crescută şi epurare scăzută).
- **Hormonii tiroidieni** - scăderea valorilor tiroxinei totale şi indexului T4, cu valori normale ale TSH-ului şi eutiroidie clinică. Aceste modificări reprezintă un mecanism adaptativ la starea hipercatabolică din IRA şi nu necesită corecţie. Merită menţionată existenţa unei teorii asupra beneficiului administrării de T4 în scopul accelerării recuperării renale după injurii toxice.
- **STH-ul** - înregistrează creşteri ale nivelului seric, datorate hiperproducţiei şi scăderii epurării renale, ceea ce pare a avea un rol în intoleranţa la insulină a bolnavilor cu IRA.
- **Glucagonul** - valori normale.
- **Insulina** - valori serice normale, dar cu rezistenţă a ţesuturilor (mai ales a musculaturii) la acţiunea hormonului şi intoleranţă la glucoză (pe care hemodializa o corectează parţial); la această intoleranţă participă creşterea producţiei hepatice de glucoză şi a nivelurilor serice de STH.

De subliniat necesitatea reducerii dozelor de insulină la diabeticii cu IRA (la care hormonul nu mai este eliminat de către rinichiul insuficient).

- **Prolactina** - valorile ei cresc proporţional cu gravitatea IRA (producţie crescută şi eliminare deficitară).
- **Hormonii sexuali** - în timp ce LH-ul şi estradiolul înregistrează creşteri în faza oligurică, nivelurile de FSH şi testosteron scad, pentru a reveni la normal după reluarea diurezei. PTH-ul pare a avea un rol în hipotestosteronemia din IRA.
- **Sistemul RAA** - aparatul juxtaglomerular suferă hipertrofie, cu hiperplazia granulelor de renină şi creşterea secundară a valorilor reninei plasmatice, a activităţii angiotensinei şi a concentraţiei de aldosteron; se vor normaliza la reluarea diurezei.
- **ADH-ul** - se menţine ridicat până la sfârşitul fazei de reluare a diurezei.
- **Alţi hormoni** care prezintă creşteri în IRA:
  - gastrina şi polipeptidele pancreatice;
  - TXB_2;
  - endotelinele imunoreactive.

4. Profilul lipidic al pacienţilor cu IRA este modificat pe parcursul fazei oligurice, în sensul creşterii valorilor trigliceridelor serice prin clearance scăzut datorită malfuncţiei lipoproteinlipazei.

5. Sistemul nervos autonom poate prezenta modificări similare celor din IRC, datorate creşterii cocentraţiilor serice ale adrenalinei şi noradrenalinei:

- hipotensiune ortostatică;
- scăderea răspunsului presor la noradrenalină.

E. REMISIUNEA IRA

Reluarea funcţiei renale presupune normalizarea hemodinamicii renale şi repopularea tubulară cu celule epiteliale funcţionale.

Pentru înlocuirea celulelor necrozate sau detaşate, celulele restante trebuie să prolifereze intens. Acest fenomen presupune inducţia genelor responsabile de protooncogene şi proteine structurale.

Răspunsul reparator este influenţat de o varietate de factori: factorul epidermal de creştere, factorul de creştere insulin-like (IGF-1), factorul de creştere hepatocitară şi factorul de creştere TGF-α; intervin şi AGT II, nucleotidele adenilate şi tiroxina, care de asemenea pot declanşa sau întreţine proliferarea celulară.

EGF sau IGF-1, administraţi experimental în IRA acută sau toxică, au crescut încorporarea timidinei în celulele epiteliale renale (indice al sintezei de ADN nou şi al proliferării celulare), iar durata disfuncţiei renale a fost mult scurtată.

E. CONSIDERAŢII PRIVIND DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL IRA

Depleţia volemică severă şi hipotensiunea pot determina progresia de la azotemie prerenală (cu leziune renală reversibilă datorată hipoperfuziei) la leziune celulară acută sau necroză determinată de hipoperfuzia prelungită.

În azotemia prerenală, rinichiul este hipoperfuzat şi îşi creşte capacitatea de reabsorbţie hidrosalină în încercarea de a restabili volemia. Natriureza scade, densitatea şi osmolaritatea urinare cresc. Reabsorbţia apei determină concentrarea urinară a creatininei; raportul creatininei urinare faţă de cea plasmatică creşte. Reabsorbţia ureei creşte paralel cu cea a apei: rezultatul este creşterea raportului uree/creatinină. Uremia creşte şi independent de modificările RFG în condiţii de hipercatabolism, administrare de glucocorticoizi, tetraciclină, aport proteic crescut, nutriţie parenterală cu exces de aminoacizi, urmare a metabolizării sângelui mobilizat dintr-un hematom sau din intestin după HDS; restricţia proteică asociată cu anorexie şi vomă reduce producţia de uree.

Producţia de creatinină este redusă la indivizii cu masă musculară scăzută şi crescută după distrucţii musculare (rabdomioliza).

Afectarea tubulară cu necroză compromite mecanismul de reabsorbţie tubulară de apă şi sodiu.

Cel mai util indice urinar de diagnostic este reprezentat de excreţia fracţionată a sodiului:

FENa = ClNa/Clcr = UNaV/PNa/UcrV/Pcr

sau

FENa = UNa/PNa/Ucr/Pcr x 100

În azotemia prerenală, FENa este de obicei < 1%, iar în NTA este > 1%. FENa are o valoare predictivă mai mare în IRA oligurică decât în cea cu diureza păstrată. Frecvent, bolnavi cu IRA produsă de substanţe de contrast au FENa < 1%, ceea ce sugerează că acest tip de IRA recunoaşte în patogenie un mecanism de vasoconstricţie intensă şi prelungită.

Obstrucţia acută evoluează cu FENa redusă, care creşte ulterior la nivele comparabile cu cele din NTA.

Indicii urinari nu pot fi utilizaţi în evaluarea unei acutizări a IRC, deoarece aceşti bolnavi nu pot concentra urina şi nu-şi pot reduce excreţia de Na datorită numărului redus de NFA sau/şi leziunilor tubulo-interstiţiale.

G. CAUZE DE NECROZĂ TUBULARĂ ACUTĂ (NTA)

Aproximativ 1/2 din NTA au etiologie ischemică, iar 1/3 sunt secundare expunerii la nefrotoxice.

- **Ischemia**
  - hipotensiune/şoc:
  - sepsis;
  - azotemie prerenală prelungită.
- **Nefrotoxice**
  - antibiotice (aminoglicozide, amfotericina B, cefalosporine, tetracicline);
  - substanţe de contrast;
  - acetaminofen;
  - cisplatina;
  - metoxifluran;
  - metale grele;
  - solvenţi organici.
- **Proteine hem**
  - mioglobina;
  - hemoglobina.

H. FACTORI DE PROGNOSTIC SEVER ÎN IRA

- hipotensiunea
- necesitatea de ventilaţie asistată
- insuficienţa cardiacă
- sepsis

IV. IRA ISCHEMICĂ (IRAI)

A. CAUZA - hipoperfuzie renală prelungită, care determină disfuncţie tubulară şi reducerea RFG. Severitatea IRA este influenţată de amplitudinea şi durata hipoperfuziei renale, dar nu de severitatea bolii cauzale. Frecvent este precedată de o perioadă de azotemie prerenală.

Azotemia prerenală survine în condiţiile în care perfuzia renală este suficientă pentru susţinerea celulară, dar insuficientă pentru menţinerea RFG. Corecţia hipoperfuziei renale în 24 ore permite restabilirea funcţiei renale şi nu determină leziuni celulare.

B. MECANISME FIZIOPATOLOGICE

Leziunea celulară în ischemie-reperfuzie se produce prin:

PROCES	REZULTAT
Distrucţia citoscheletului de actină	Pierderea polarităţii membranare şi a integrităţii acesteia
Activare enzimatică	
• Fosfolipaze	DAG şi lipofosfolipidele crescute Reducere fosfolipide membranare
• Proteaze	Denaturarea proteinelor
Pierderea funcţiei proteinelor	
• Ca^{2+}- ATPaza	Creşte concentraţia Ca citosolic Activarea fosfolipazelor Leziuni citoscheletale
• Na^{+}/K^{+}- ATPaza	Creşte concentraţia Na celular Scade K celular Balonizare celulară
• Deficit de glicină?	Scade toleranţa la agresiune
Metaboliţi reactivi de oxigen	Peroxidare lipidică Denaturarea proteinelor Oxidarea acizilor nucleici

1. Depleţia celulară de ATP

Caracteristica fiziopatologică a IRAI este **depleţia de ATP**, care compromite metabolismul celular, menţinerea volumului celular, a compoziţiei ionice, integritatea membranelor şi reţeaua citoscheletală. Sunt lezate funcţiile celulare de bază cu injurie celulară secundară. Reducerea fluxului plasmatic renal la valori care diminuă aprovizionarea cu oxigen necesar în procesele oxidative aerobe şi anaerobe, precum şi nutriţia inadecvată determină scăderea rapidă a depozitelor intracelulare de ATP. Experimental, depleţia de ATP se instalează după 30 secunde de ischemie. După reperfuzie, valorile ATP se normalizează în 24 ore. Rata de refacere a depozitelor de ATP este proporţională cu durata ischemiei; are un profil bifazic, iniţial cu refacere rapidă, apoi lent.

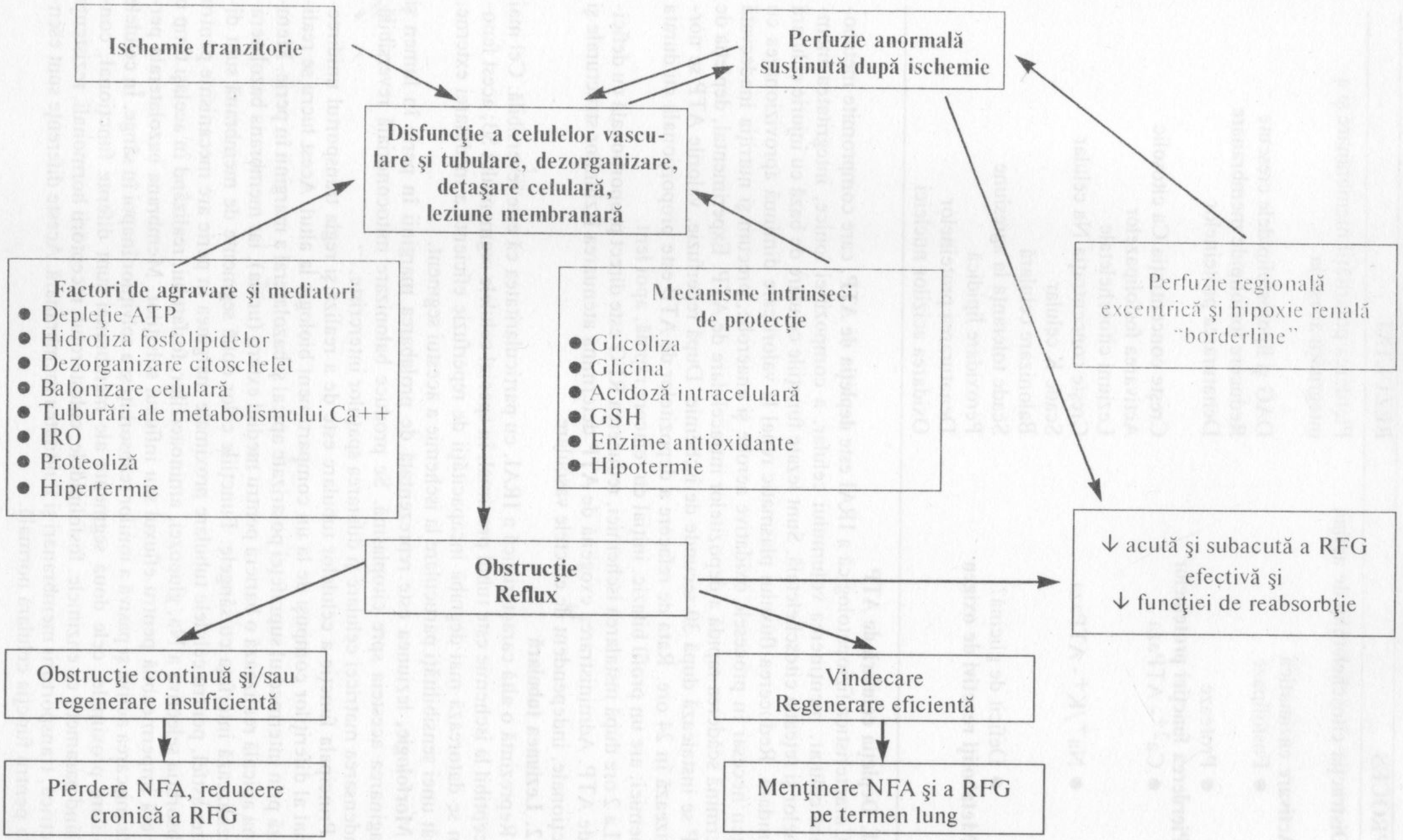
La 2 ore după instalarea ischemiei, reducerea RFG este direct proporţională cu deficitul de ATP. Administrarea exogenă de ATP determină atenuarea leziunilor structurale şi funcţionale, independent de efectele vasculare.

2. Leziunea tubulară

Reprezintă o altă caracteristică a IRAI, cu particularitatea că este reversibilă. Cel mai susceptibil la ischemie este tubul proximal, în special celulele segmentului S3; acest fenomen se datorează mai degrabă incapacităţii de reperfuzie eficientă a medularei externe, decât unei sensibilităţi particulare la ischemie a acestui segment.

Morfologic, leziunea este reprezentată de prolabarea marginii în perie în lumen şi invaginarea acesteia spre citoplasmă. Se produce balonizare mitocondrială reversibilă, condensarea matricei celulare şi dilatarea spaţiilor intercriste.

Principala funcţie a celulelor tubulare este de a realiza şi regla transportul unidirecţional al diferiţilor compuşi de la un compartiment biologic la altul. Acest lucru se realizează prin intermediul suprafeţei polarizate apical şi bazolateral a marginii în perie. Membrana apicală realizează o barieră pentru mediul extern (urina), iar membrana bazolaterală realizează interfaţa cu sângele. Funcţiile celor două segmente de membrană sunt diferite: astfel, pentru celulele tubulare proximale marginea în perie are mecanisme pentru reabsorbţia selectivă a Na, glucozei, aminoacizilor, fosfatului, realizând în acelaşi timp o barieră impermeabilă pentru efluxul sau influxul solviţilor. Membrana bazolaterală permite mişcarea activă şi pasivă a ionilor reabsorbiţi şi a solviţilor înapoi în sânge. În celulele tubulare proximale, cele două segmente ale membranei sunt diferite funcţional, controlând parametri ca enzimele, fosfolipidele, colesterolul, receptorii hormonali, rezistenţa electrică, transportorii membranari şi fluiditatea membranară. Aceste diferenţe sunt esenţiale pentru funcţia celulară normală.



IRA ischemică - interferenţa proceselor celulare, nefronice şi vasculare

În ischemie, se produce o mişcare rapidă a Na^+/K^+-ATPazei din membrana bazolaterală în membrana apicală. Se produce ulterior o mişcare a componenţilor proteici apicali din membrana apicală în membrana bazolaterală; consecutiv, se produce un transfer bidirecţional rapid al fosfolipidelor şi colesterolului între aceste două regiuni membranare. Rezultatul este pierderea polarităţii suprafeţei epiteliale a membranei astfel încât, funcţional, celula posedă pompele de Na^+/K^+ din membrana bazolaterală în membrana apicală, care pompează Na înapoi în lumenul urinar. Acest fenomen explică reducerea reabsorbţiei Na^+ la nivel proximal (Na urinar crescut) din IRA ischemică. Mai mult, normalizarea reabsorbţiei proximale a Na^+ după ischemie nu se produce până când nu se restabileşte polaritatea Na^+/K^+-ATPazei.

Vindecarea leziunii celulare se produce în timpul perioadei de stare a IRA. Factorii de creştere stimulează acest proces şi cresc rata de vindecare. Prin repolarizarea membranară funcţia acesteia se normalizează, iar creşterea RFG face trecerea spre perioada de convalescenţă.

IRAI poate evolua cu diureză păstrată sau cu oligurie. Forma cu diureză păstrată reflectă o reducere mai puţin severă a RFG, secundară unei leziuni mai limitate. Excreţia de deşeuri azotate, apă şi electroliţi este mai mare decât în formele oligurice. Menţinerea unui debit urinar crescut reduce necesarul de dializă impus de hiperkalemie sau hipervolemie şi permite un aport nutriţional mai bun.

C. PRINCIPII DE TRATAMENT

- diferenţierea azotemiei prerenale de IRAI, cu corectare rapidă a cauzei determinante;
- identificarea mecanismului subiacent reducerii RFG; tentativă de corectare;
- evitarea substanţelor cu potenţial nefrotoxic - AINS, substanţe de contrast, IEC etc;
- tentativă de convertire a IRA oligurică în IRA cu diureză păstrată (forţarea diurezei).

Administrarea de Dopamină în doze mici, furosemid şi manitol - limitează obstrucţia tubulară dacă sunt administraţi precoce; Manitol - poate da reacţii adverse când RFG = 0, prin hiperosmolaritate şi hipervolemie; efect diuretic, vasodilatator; creşte presiunea hidrostatică glomerulară

V. IRA INDUSĂ DE DROGURI

A. GENERALITĂŢI

Ca urmare a particularităţilor sale, rinichiul este ţintă frecventă a injuriei toxice a diferiţi agenţi chimici terapeutici:

- aport sanguin crescut pe gram de ţesut, ceea ce determină expunere crescută a celulelor endoteliale şi glomerulare la substanţele circulante;
- procesele de concentrare tubulară cresc, la nivel tubular, cantitatea de substanţe posibil toxice;
- eliminarea renală exclusivă a unor substanţe.

Efectul toxic al medicamentelor la nivel renal poate duce la dezvoltarea a trei sindroame: IRA, IRC sau sindrom nefrotic.

Nefrotoxicitatea unei substanţe depinde de: doză, durata expunerii, proprietăţile sale chimice, particularităţile pacientului (vârstă, status volemic, teren genetic).

Diagnosticul pozitiv al nefrotoxicităţii unui medicament este dat de creşterea creatininei sanguine în timpul administrării acestuia; datorită relaţiei nelineare dintre RFG şi creatinina sanguină, în momentul creşterii creatininei sanguine (deci a decelării clinice a efectului nefrotoxic) există deja o reducere importantă a RFG; pierderea funcţiei renale poate să fie detectată doar când 40-50% din NFA au fost pierduţi.

O afecţiune renală determinată de efectul toxic al unui medicament trebuie diferenţiată de boli clinic asemănătoare, dar de altă etiologie sau de acutizarea, sub efectul toxic al medicamentului, a unei afecţiuni renale preexistente. De aceea, la bolnavii care vor primi medicamente cu potenţial nefrotoxic este necesară, înainte de începerea tratamentului evaluarea funcţiei renale şi monitorizarea ei în timpul tratamentului, evitarea factorilor de

risc asociaţi (hipovolemie, alte droguri nefrotoxice etc) şi uneori, monitorizarea concentraţiei serice a medicamentului.

Sindrom clinic	Agenţii cauzali
• **IRA**	
- Prerenală/hemodinamică	CsA, substanţe de contrast, amfotericină B IEC, AINS
- Intrarenală	
* NTA	Aminoglicozide, amfotericină B, cisplatinium, cefaloridină
* NTIA	Peniciline, cefalosporine, sulfamide, rifampicină, AINS, ciprofloxacin
- Postrenală/obstructivă	Acyclovir, abuz de analgetice, metisergidă
• **IRC**	Litiu, abuz de analgetice, CsA, nitrozouree
• **Sindrom nefrotic**	Săruri de aur, AINS, penicilamină, captopril

B. ETIOLOGIE

Cauzele IRA prin droguri pot fi clasificate în:
- prerenale/hemodinamice;
- intrarenale;
- postrenale/obstructive.

1. IRA prerenală poate apărea prin mai multe mecanisme:

• ciclosporina A, substanţele de contrast, amfotericina B produc vasoconstricţie renală intensă cu scăderea FSR şi RFG; efectul nu este direct, ci prin stimularea producţiei de endotelină şi TXA_2. Aceste substanţe pot produce IRA la persoanele cu funcţie renală anterior normală;

• AINS produc de obicei disfuncţie hemodinamică renală la persoanele cu perfuzie renală compromisă anterior: scad sinteza de PG prin inhibarea ciclooxigenazei. La normali, producţia de PG este mică şi efectul AINS este nesemnificativ; la cei cu funcţie renală deja compromisă, producţia de PG este crescută compensator şi AINS au efect important, scăzând FSR şi RFG. La bolnavii cu depleţie volemică, insuficienţă cardiacă, boli renale preexistente, AINS pot precipita instalarea insuficienţei renale;

• IEC pot precipita IRA la bolnavii cu anomalii preexistente ale vascularizaţiei renale: insuficienţă cardiacă în tratament cu diuretice, stenoză bilaterală de arteră renală, stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcţional/anatomic, bolnavi cu ateroscleroză şi nefroscleroză. IEC scad conversia AGT I în AGT II; AGT II este vasoconstrictor potent, crescând rezistenţa vasculară periferică (RVP) şi producând vasoconstricţie preferenţială pe arteriola eferentă, cu menţinerea RFG când fluxul sanguin renal este compromis. IEC produc IRA prin scăderea RVP şi, concomitent, scăderea gradientului de presiune hidrostatică glomerulară prin scăderea rezistenţei în arteriola eferentă.

IRA prerenală este de obicei reversibilă după oprirea medicamentelor.

2. IRA prin mecanisme intrarenale

Cuprinde 2 entităţi clinice şi fiziopatologice distincte: necroza tubulară acută (NTA) şi nefrita interstiţială acută (NIA).

• **NTA** apare după medicamente excretate în principal pe cale renală: aminoglicozide, amfotericină B, cisplatinium, care au efect direct toxic asupra celulelor tubulare renale. IRA este nonoligurică la debut; dacă nu este diagnosticată şi se continuă administrarea medicamentului, apare IRA oligurică. **Examenul de urină** evidenţiază proteinurie mică, celule epiteliale tubulare, cilindri necelulari. Oprirea medicamentului nefrotoxic duce la recuperarea lentă, dar completă a funcţiei renale. Excepţie fac substanţele toxice tubulare administrate repetat, care pot duce la IRC.

• **NIA** este produsă de medicamente cu efect inflamator la nivel renal: peniciline, cefalosporine, sulfonamide, rifampicină, antiinflamatorii nonsteroidiene (AINS),

ciprofloxacin. Se caracterizează prin infiltrat cu celule inflamatorii la nivelul interstiţiului renal, scăderea RFG şi a FSR. **Clinic** apar semne de hipersensibilitate: rash, artralgii, febră. **Examenul de urină** conţine hematii, leucocite, cilindri celulari şi proteinurie de tip tubular, uneori şi eozinofilurie (nu este patognomonică). Întreruperea medicamentului permite recuperarea funcţiei renale; administrarea de corticoizi grăbeşte recuperarea.

3. IRA postrenală (obstructivă)

Obstrucţia produsă de medicamente se produce: intratubular, intraureteral sau prin obstrucţie extrinsecă (fibroză retroperitoneală).

- acyclovirul precipită la nivelul lumenului tubular;
- în nefropatia analgetică poate apare IRA obstructivă prin obstrucţie ureterală cu ţesut papilar necrozat;
- metisergida produce fibroză retroperitoneală.

C. MEDICAMENTE CE PRODUC IRA

1. Antibiotice

Pot produce IRA prin diferite mecanisme. Administrarea lor la bolnavi cu afecţiuni severe care au concomitent funcţie renală afectată poate face dificilă diagnosticarea nefrotoxicităţii.

a. Aminoglicozidele sunt antibiotice amfofile, cationice, cu efect pe germenii Gram (-). Sunt cauza cea mai frecventă de IRA medicamentoasă la spitalizaţi; aproximativ 20% din bolnavii care primesc aminoglicozide dezvoltă IRA.

Se leagă în proporţie foarte mică de proteinele serice; sunt filtrate liber la nivel glomerular şi excretate numai pe cale renală; se acumulează în cortexul renal, atingând saturaţia la 30 zile de la începerea tratamentului; acumularea în celulele tubulare este toxică şi produce IRA; mecanismul celular exact este necunoscut.

Clinic, creşterea ureei şi creatininei sanguine apare la 5-7 zile de la începerea tratamentului sau mai devreme dacă există factori de risc asociaţi. Creşterea azotemiei este precedată de scăderea capacităţii de concentrare urinară manifestată prin poliurie; sumarul de urină prezintă proteinurie mică, cilindri necelulari şi celule epiteliale tubulare. Întreruperea antibioticului duce la recuperarea lentă a funcţiei renale (datorită acumulării aminoglicozidului în cortexul renal).

Dezvoltarea IRA depinde de doză, durata tratamentului şi coexistenţa altor factori nefrotoxici:

Factorii de risc ai nefrotoxicităţii aminoglicozidelor:

- durata > 10 zile a tratamentului;
- depleţie de volum;
- boli renale preexistente;
- hipopotasemie;
- vârste înaintate;
- tratament combinat cu cefalosporine, în special cefalotin;
- tratament concomitent cu alte medicamente nefrotoxice.

La bolnavii cu aceşti factori de risc este necesară monitorizarea statusului volemic, a electroliţilor serici; la nevoie, aminoglicozidele pot fi înlocuite cu alte medicamente.

Nefrotoxicitatea aminoglicozidelor scade în ordinea: gentamicină, amikacină, tobramicină.

b. Cefalosporinele

Dau rar IRA fie prin NTA, fie prin NIA. Cel mai frecvent implicate sunt: cefaloridina, cefalotina - administrate în doze mari. Combinarea lor cu aminoglicozide sau furosemid le creşte nefrotoxicitatea.

Mecanismul toxicităţii este reprezentat de transportul cortical şi concentraţiile intracelulare mari atinse, care produc inhibiţie mitocondrială, depleţie de glutation şi reacţii imune.

Obstrucţia ureterală şi ischemia accentuează nefrotoxicitatea cefalosporinelor.

Noile clase de cefalosporine interferă reacţia colorimetrică pentru creatinină, dând reacţii fals pozitive.

c. Alte antibiotice

- **Tetraciclinele** induc IRA la bolnavii cu insuficienţă renală preexistentă, în principal prin efectul lor antianabolic, dar şi prin nefrotoxicitate directă.

● **Demeclociclina,** care produce diabet insipid nefrogen, utilizată în sindromul de secreţie inadecvată de ADH. dă frecvent IRA, mai ales în ciroza hepatică.

● **Sulfonamidele** produc IRA prin mai multe mecanisme: scad clearance-ul creatininei prin competiţie cu secreţia acesteia, dar produc şi nefrită interstiţială şi cristalurie.

● Este descrisă nefrita interstiţială după administrare de **chinolone.**

d. Amfotericina B

Nefrotoxicitatea este direct proporţională cu doza administrată. Efectele adverse la nivel renal sunt mediate prin 2 mecanisme:

- vasoconstricţie renală cu scăderea RFG;
- legarea de membranele celulare cu lezarea integrităţii şi permeabilităţii lor, ceea ce determină: pierdere renală de K. scăderea capacităţii de concentrare urinară, defecte de acidifiere tubulară distală: Aceste efecte preced creşterea retenţiei azotate.

IRA este de tip nonoliguric şi lent reversibilă la oprirea medicamentului. Tratamente repetate şi cu doze mari pot duce însă la alterarea ireversibilă a funcţiei renale.

Hipovolemia creşte nefrotoxicitatea amfotericinei B; administrarea de soluţii saline, prin creşterea volumului extracelular. previne sau ameliorează leziunile renale produse de amfotericină B.

e. Acyclovirul administrat per os nu este nefrotoxic. Administrarea i.v. în doze mari (500 mg/mp) poate produce IRA. Este secretat la nivel tubular, concentrându-se în rinichi; produce IRA prin precipitarea medicamentului insolubil şi prin obstrucţia lumenului tubular. **Sumarul de urină evidenţiază:** hematii, leucocite, cristale birefringente aciforme. IRA este reversibilă la oprirea tratamentului. Nefrotoxicitatea creşte în prezenţa hipovolemiei sau a administrării în bolus i.v. a medicamentului.

f. Pentamidina produce IRA la 25% din pacienţii trataţi, printr-un mecanism necunoscut; IRA este reversibilă la oprirea terapiei. Riscul este mai mic la administrarea sub formă de aerosoli. IRA sub pentamidină apare mai frecvent la pacienţii cu SIDA care au patologie complexă şi sunt supuşi polipragmaziei, ceea ce ar putea influenţa funcţia renală.

g. Substanţe de contrast

Factorii de risc asociaţi cu apariţia IRA după substanţe de contrast sunt: boli renale preexistente, diabet zaharat, depleţie volemică, doză mare de substanţă de contrast, mielom multiplu, vârstă peste 60 ani, administrarea concomitentă a altor nefrotoxice. Agenţii de contrast neionici şi cu osmolaritate joasă au nefrotoxicitate mai mică. IRA se datorează efectului vasoactiv al substanţelor de contrast: iniţial produc vasodilataţie renală, urmată de vasoconstricţie intensă şi persistentă; faza vasoconstrictoare este determinată fie de scăderea producţiei de PG vasodilatatoare, fie de scăderea calciului intracelular. Creşterea retenţiei azotate apare la 24 ore de la administrarea substanţei de contrast şi se însoţeşte de oligurie; sumarul de urină este necaracteristic, Na urinar este scăzut. Diagnosticul se face prin excludere. IRA este tranzitorie, rar este necesară dializă. Profilaxia, la bolnavii cu factori de risc, constă în: hidratare parenterală (1-1,5 l glucoză 5% şi soluţie salină izotonă cu o zi înaintea administrării agentului de contrast), evitarea coadministrării altor nefrotoxice, doze minime de substanţe de contrast.

h. Ciclosporina A

Nefrotoxicitatea CsA se poate manifesta prin 3 sindroame clinice:

- disfuncţie renală acută reversibilă;
- nefrită interstiţială cronică;
- microangiopatie trombotică.

● **Nefrotoxicitatea acută** a CsA apare în primele 6-12 luni de la iniţierea terapiei, este doză dependentă şi este reversibilă după oprirea tratamentului. Se datorează vasoconstricţiei renale prin stimularea de către CsA a producţiei de TXA_2, endotelină, leucotriene. La bolnavii cu transplant renal, în primul an posttransplant, este necesară diferenţierea dintre nefrotoxicitatea acută a CsA şi rejetul de grefă renală; o creştere lentă a creatininei serice care este reversibilă după scăderea dozei de CsA este sugestivă pentru nefrotoxicitatea ciclosporinică; biopsia renală cu infiltrat inflamator semnifică rejet de grefă.

● **Efectul nefrotoxic cronic** constă în dezvoltarea fibrozei interstiţiale ireversibile cu scăderea RFG la bolnavii ce primesc tratament cronic cu CsA. Nefropatia interstiţială cronică se dezvoltă după 6-12 luni de tratament. **Histologic** apare fibroză interstiţială medulară focală, atrofie tubulară, modificări arteriolare obliterante; în cazurile avansate: fibroză interstiţială difuză şi fibroză glomerulară segmentară şi focală. Aceste modificări sunt greu de diferenţiat de rejetul cronic. Mecanismul NI cronice produse de CsA este necunoscut; efectul nefrotoxic este direct proporţional cu doza CsA, prezenţa şi severitatea HTA.

● La un număr redus de bolnavi trataţi cu CsA apare o **IRA fulminantă** asociată cu **trombocitopenie, CID şi microangiopatie trombotică**. Modificările histologice sunt asemănătoare celor din sindromul hemolitic uremic. Afectarea grefei renale este ireversibilă, şi impune oprirea CsA şi extracţia chirurgicală a grefei.

CsA este metabolizată la nivel hepatic prin intermediul enzimelor microzomiale ale citocromului P450; substanţe care influenţează activitatea acestor enzime pot influenţa metabolismul CsA.

Scad metabolizarea CsA	Cresc metabolizarea CsA
Eritromicină	Fenitoină
Ketoconazol	Fenobarbital
Diltiazem	Carbamazepină
Nicardipina	Rifampicină
Verapamil	Isoniazidă
Anticoncepţionale orale	
Cimetidină	
Ranitidină	

Medicamentele care scad metabolizarea CsA îi cresc nivelul seric şi îi cresc nefrotoxicitatea şi invers. Disfuncţia hepatică poate creşte nefrotoxicitatea CsA prin scăderea metabolizării ei, ceea ce duce la creştşrea nivelului seric al CsA.

i. Anestezicele fluorurate

● Anestezia prelungită cu **methoxyflurane** (mai puţin cu celelalte droguri) determină insuficienţă renală cu diureză păstrată sau chiar cu poliurie.

● **Mecanismul** este legat de cantitatea mare de fluoruri eliberată, afectând predominant ramura groasă ascendentă a ansei Henle şi tubul colector, cu oxalurie masivă constant prezentă şi precipitare intratubulară de cristale birefringente.

j. Antiulceroasele

● **Cimetidina** determină creşteri uşoare şi reversibile ale creatininemiei, prin reducerea secreţiei tubulare a creatininei. Produce nefrită interstiţială acută.

● Ingestia simultană de doze mari de calciu şi alcaline induce hipercalcemie, alcaloză şi insuficienţă renală.

k. Diuretice

● Produc nefropatie tubulointerstiţială acută. În asocieri agresive generează frecvent hipovolemie şi hipoperfuzie renală.

l. Chimioterapicele şi radioterapia

● **Metotrexatul** produce IRA prin precipitare intratubulară şi obstrucţie. Profilactic se recomandă monitorizarea nivelului plasmatic al drogului, hidratare şi alcalinizarea urinei.

● **Streptozocina** este responsabilă de afectare tubulară acută şi IRA.

● Agenţii radiomimetici - **bleomicina, mitomicina C, mitramicina, adriamicina, 5-azacitidina** produc uneori sindrom hemolitic - uremic cu IRA.

● **Interleukina II** induce un sindrom asemănător azotemiei prerenale.

● **Nefropatia acută de iradiere** evoluează cu hipertensiune şi scăderea RFG după 6-12 luni de la expunerea rinichilor la mai mult de 2300 rad. Insuficienţa renală cronică se instalează insidios.

l. Metalele grele

● Sunt cunoscute ca **nefrotoxice** şi pot produce IRA prin expunere accidentală.

● Dintre cele folosite ca agenţi terapeutici, litiul scade capacitatea de concentrare a urinei cu/fără insuficienţă renală.

m. Altele: solvenţi organici, glicol

VI. IRA PRODUSĂ DE PIGMENŢI

(nefropatia pigmentară)

Cuprinde: IRA din cadrul rabdomiolizei

IRA din hemoliză

A. RABDOMIOLIZA

1. Generalităţi

Rezultă din leziuni ale celulelor musculare, cu eliberarea conţinutului lor în sânge şi urină. În ser este crescută creatinkinaza (CK) - marker-ul de liză musculară; creşte izoenzima CK-MM caracteristică muşchilor scheletici. Creşterea este maximă la 12-36 ore de la necroză şi are T 1/2=48 ore. CK-MB este crescută în necroza miocardică şi reprezintă doar 5% din CK totală. La persoanele sănătoase care efectuează un efort intens, CK ajunge până la 10.000 UI/l. În rabdomiolizele medii poate ajunge până la 100.000 UI/l, iar în cele severe până la 3 mil. UI/l.

● În IRA din rabdomioliză există o creştere disproporţionată a creatininei sanguine faţă de uree, datorită eliberării de cantităţi crescute de creatină din muşchi, care este spontan convertită în creatinină. În mod normal, raportul uree/creatinină sanguină este aproximativ 10:1; un raport < 5 semnifică rabdomioliză acută.

● **Acidul uric sanguin** este mult crescut, uneori > 40 mg/dl, datorită transformării în uraţi la nivel hepatic a purinelor eliberate din muşchi; astfel de hiperuricemii mari nu apar în alte afecţiuni, nici chiar în sindromul de liză tumorală.

● Leziunile severe ale microcirculaţiei se însoţesc de hipoalbuminemie datorită sechestrării unor volume mari plasmatice la nivel muscular; uneori sunt sechestrate şi eritrocite şi apare scădere acută şi severă a hematocritului fără a se evidenţia o sursă de sângerare externă sau intestinală.

● **Na urinar** este > 20 mEq/l, ceea ce sugerează leziunile tubulare renale.

● **Hiperpotasemia** severă apare prin eliberarea de cantităţi crescute de K din muşchii lezaţi.

● Poate apărea **hipocalcemie severă** (<3mg/dl) datorită hiperfosfatemiei şi sechestrării calciului în muşchii lezaţi.

● Uneori apare **glicozurie** la glicemie normală ca rezultat al leziunilor TCP prin efectul toxic al mioglobinei asupra epiteliului tubular.

2. Cauzele rabdomiolizei

● **Traumatice** - suprasolicitare musculară în:

- crush - syndrome;
- arsuri;
- ischemie - obstrucţie arterială;
  - compresie.
- altele - crize de grand mal;
  - status astmaticus;
  - delirium tremens;
  - insolaţie severă.

● **Netraumatice**

- toxine - etanol, monoxid de carbon, alcool izopropilic, etilenglicol, toluen, clorură de mercur, venin de insecte sau şarpe;
- dezordini metabolice - cetoacidoza diabetică;
- coma hiperosmolară;
- hipokaliemia, hipernatremia, hipofosfatemia;

- hipotermia;
- medicamente - heroină, cocaină, codeină, amfetamine, supradozaj de salicilaţi, LSD, lovastatin, succinilcolina, supradozaj de barbiturice.
- defecte genetice - sindrom McArdle (deficienţă de miofosforilază);
  - deficit de fosfofructokinază;
  - deficit de fosfohexomerază;
  - deficit de carnitinpalmitiltransferază;
  - deficit de carnitină;
  - distrofie musculară.
- boli infecţioase - tetanos, gangrena gazoasă, Legionella, Shigella, Pseudomonas, Coxasckie virus, hepatita, mononucleoza infecţioasă, gripa, sindrom Reye;
- altele
  - rabdomioliza idiopatică recurentă;
  - polimiozita, dermatomiozita;
  - electrocutarea.

a. Creşterea consumului de energie - apare după un exerciţiu muscular intens (eforturi fizice violente, repetitive, marş, convulsii generalizate). Depleţia de energie din timpul exerciţiului muscular opreşte mecanismele de transport, cu creşterea calciului intracelular care activează enzimele proteolitice, ceea ce duce la liza celulei. O serie de factori pot reduce pragul apariţiei rabdomiolizei: lipsa condiţiei fizice, leziuni musculare preexistente (exemplu: miopatie alcoolică), sexul feminin (inexplicabil), depleţia de volum, efortul fizic în atmosferă caldă (prin scăderea aportului sanguin muscular), contracţiile musculare excentrice, postul (prin scăderea substratului necesar contracţiei musculare), boli care afectează muşchii scheletici.

b. Scăderea de cauză congenitală a producţiei de energie musculară:
- deficienţa de miofosforilază (sindrom Mc Ardle);
- deficienţa de carnitin-palmitil-transferază.

c. Scăderea dobândită a producţiei de energie la nivel muscular - **deficitul de K**:

Deficienţa de potasiu: scade sinteza de glicogen din muşchi (glicogenul fiind sursa majoră de energie în timpul contracţiei musculare anaerobe); alterează creşterea normală a fluxului sanguin muscular în timpul exerciţiului, ducând la ischemie.

d. Medicamente
- agenţii hipocolesterolemianţi: inhibitorii de HMG-CoA reductază sau derivaţii de acid fibric; riscul de rabdomioliză creşte dacă acestea se asociază cu eritromicină, CsA.
- medicamente care interferă cu enzimele glicolitice (ex. izoniazidă).

e. Cauze specifice: substanţe cu efect direct miotoxic
- toxinele clostridiale;
- enzime proteolitice din veninul de şarpe.
- hipotiroidismul se asociază cu creşteri ale CK şi uneori cu rabdomioliză francă.

3. Diagnostic
- durere musculară, modificări obiective locale;
- test cu ortotoluidină pozitiv, fără hematii în urină, sediment urinar cu cilindri granuloşi de culoare brună (pigmentari);
- creşterea creatinfosfokinazei (valori peste 15000 - 70000 UI/l);
- creşterea mioglobinei.

B. HEMOLIZA

Hemoglobinuria apare în hemolizele severe intravasculare. În hemolizele extravasculare, Hb este eliberată în ţesuturi, metabolizată în bilirubină, iar în urină apare doar urobilinogen crescut.

1. Cauze:
- transfuzii cu sânge incompatibil;
- infecţii cu mycoplasma (mecanism imun);
- afecţiuni tratate prin TUR-P (prin absorbţia de glicină din patul prostatic);
- malaria falciparum;
- medicaţia antimalarică.

2. Biologic

- în ser: LDH crescut, creşterea moderată a bilirubinei, hiperpotasemie, haptoglobină serică crescută;
- în urină: cilindri pigmentari, Hb liberă, hematină rezultată din degradarea Hb.

3. Fiziopatologie

Hb liberă din plasmă se leagă de haptoglobină, pe care o saturează la o concentraţie de 100 mg/dl; complexul Hb-haptoglobină este o moleculă mare care nu trece filtrul glomerular. Hb care nu a fixat haptoglobina trece în urină.

Mioglobina nu are o proteină plasmatică de care se leagă şi toată cantitatea apărută în sânge trece filtrul glomerular şi ajunge în urină.

C. MECANISMUL NEFROPATIEI PIGMENTARE

IRA prin pigmenţi apare secundar necrozei tubulare proximale şi obstrucţiei tubulare distale prin cilindri pigmentari. Mb/Hb odată filtrate, ajung în celulele TCP prin pinocitoză; la acest nivel intră în lizozomi, în care sunt clivate în globină şi ferihemat. Ferihematul este apoi transportat în afara celulei tubulare, proces consumator de ATP; în prezenţa hipoxiei, ischemiei renale şi a depleţiei de ATP apare lezarea celulei. Ferihematul poate el însuşi să genereze radicali liberi de oxigeni (manitolul, desferioxamina care îndepărtează radicalii de oxigen atenuează leziunile tubulare). Pigmenţii hemici pot lega oxidul nitric, producând vasoconstricţie. Depozitele intracelulare de glutation - care protejează împotriva leziunilor oxidative - sunt de asemenea epuizate.

Manitolul are efect protector pentru leziunile tubulare din IRA pigmentară prin următoarele efecte:

- îndepărtează radicalii liberi de oxigen;
- efect diuretic, diluând concentraţia intratubulară a pigmenţilor hemici şi prevenind obstrucţia intratubulară distală prin precipitarea pigmenţilor;
- creşte excreţia proteinelor hemice, mai ales dacă acestea sunt solubilizate prin alcalinizarea urinii.

La leziunile tubulare participă şi endotoxine intestinale ce pot fi absorbite în cursul exerciţilor fizice intense, traumatismelor, sepsisului; acestea generează citokine (factorul de necroză tumorală şi alte interleukine). De asemenea, acumularea de calciu intracelular activează proteazele şi fosfolipazele intracelulare, cu efect distructiv asupra celulei.

D. TRATAMENTUL NEFROPATIEI PIGMENTARE

1. Menţinerea perfuziei organelor vitale prin corectarea hipovolemiei şi a şocului prin pev cu soluţii cristaloide şi sânge.

2. Administrarea de manitol 20% 12,5-25 g i.v. în 15-30 minute; creşte volumul plasmatic, creşte perfuzia renală, permiţând un clearance mai rapid al pigmenţilor hemici.

3. Administrarea de furosemid, care scade transportul Na şi consumul de oxigen la nivel tubular, permiţând economisirea rezervelor energetice ale rinichiului; prin efectul diuretic, scade concentraţia pigmenţilor hemici în tubii distali, diminuând riscul obstrucţiei tubulare.

4. Administrarea de bicarbonat de sodiu care alcalinizează urina şi solubilizează pigmenţii hemici din tubi.

5. Tratamentul hiperfosfatemiei prin administrarea de agenţi chelatori, rezecţia ţesuturilor necrozate, la nevoie dializă.

6. Profilaxia şi tratamentul complicaţiilor

- infecţiile - sunt cele mai frecvente complicaţii;
- CID;
- sindrom de detresă respiratorie acută a adultului;
- insuficienţa multiplă de organe;
- sindromul de compresie fascială a muşchilor (risc crescut pentru muşchii laterali ai coapsei, gastrocnemian, muşchiul anterior tibial, gluteus mare). În muşchii lezaţi componentele proteice se descompun, realizând o forţă osmotică care atrage apa; dacă muşchiul este „închis" într-o fascie, presiunea în interior creşte mult şi apare ischemie şi necroză, cu creştere secundară a CK şi leziuni nervoase ireversibile. Profilaxia: măsurarea presiunii în zonele respective, fasciotomie.

VII. IRA PRIN TULBURĂRI METABOLICE

Creşteri acute şi severe ale acidului uric (în cadrul nefropatiei urice acute), calciului (nefropatia hipercalcemică) sau a fosfaţilor serici (nefropatia hiperfosfatemică) pot produce IRA. Bolnavii cu sindrom de liză tumorală sau cei cu rabdomioliză pot face IRA atât prin hiperuricemie, cât şi prin hiperfosfatemie.

A. NEFROPATIA URICĂ ACUTĂ (NUA)

NUA este o formă reversibilă de IRA care apare prin precipitarea intraluminală a cristalelor de acid uric şi urat monosodic în ductele colectoare. Apare în cadrul sindromului de liză tumorală la pacienţii cu neoplazii limfo sau mieloproliferative în timpul tratamentului chimioterapic sau chiar în absenţa lui (când turnover-ul celulelor tumorale este rapid).

1. Anatomie patologică

- **Macroscopic:** papilele conţin striaţii galbene, lineare ce delimitează traiectul ductelor colectoare obstruate de acid uric sau urat monosodic precipitat.
- **Microscopic**: lumenul tubular conţine cristale birefringente aciforme; tubii proximali sunt dilataţi datorită obstrucţiei; glomerulii sunt normali. Dacă nu se instituie tratament, apar inflamaţie granulomatoasă tubulointerstiţială, edem şi microtofi medulari.

2. Patogenie

Precipitarea în ductele colectoare a cristalelor de urat şi acid uric apare când concentraţia lor intraluminală depăşeşte solubilitatea lor la acest nivel; acest lucru apare fie în hiperuricemiile sever fie, mai rar, în stările de deshidratare, când acidul uric sanguin este normal. Mecanismele de acidifiere distală contribuie la precipitarea cristalelor; în prezenţa unui pH urinar acid, uratul monosodic este convertit în acid uric care are solubilitatea cea mai mică dintre toate purinele. De obicei concură toate mecanismele: hiperuricemie cu hiperuricozurie, deshidratare, pH urinar acid.

3. Manevrarea renală a acidului uric şi uraţilor

La nivel renal au loc 4 procese:

- filtrare glomerulară;
- reabsorbţia la nivelul TCP a aproape întregii cantităţi filtrate;
- secreţia la nivel proximal;
- reabsorbţie „postsecretorie" la nivel proximal şi distal.

Excreţia fracţionată de uraţi este de 10% (500-700 mg/24 ore). Expansiunea volemică, acizii organici, salicilaţii în doze mari, probenecidul scad reabsorbţia uraţilor. Depleţia de volum creşte reabsorbţia uraţilor şi produce hiperuricemie. Hiperuricemie poate apare şi când secreţia proximală de uraţi prin transportorii acizilor organici este inhibată de acizi organici competitivi (salicilaţi în doze mici, probenecid, pirazinamidă, acid lactic, cetoacizi). Excreţia uraţilor creşte când RFG scade, iar ureea şi creatinina cresc; la uremici, uricemia atinge un platou la 12-15 mg/dl.

4. Clinică

Hiperuricemia peste 20 mg/dl, în special asociată cu deshidratare şi acidoză metabolică, produce NUA. Clinic apare oligurie sau anurie şi eventual durere de tip colică renală la debut; ulterior: creşterea retenţiei azotate, semne clinice de uremie, de hiperhidratare, hiperpotasemie, hiperfosfatemie, acidoză metabolică.

5. Condiţii de apariţie:

- Hiperuricozurie (> 600 mg/24 ore) cu hiperuricemie
  - boli limfo sau mieloproliferative cu sindrom de liză tumorală;
  - neoplasme de sân, plămân, stomac cu sindrom de liză tumorală;
  - rabdomioliză, sindrom de strivire, convulsii, tireotoxicoză;
  - sindrom Lesch-Nyhan (deficienţa X-linkată de hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferază; se manifestă prin episoade recurente de NUA, hiperuricemie severă, gută şi encefalopatie cu automutilare).
- Hiperuricozurie (> 600 mg/24 ore) fără hiperuricemie
  - medicamente uricozurice: salicilaţi în doze mari, probenecid;
  - sindrom Fanconi congenital sau dobândit.

6. Diagnostic pozitiv

Tipic: bolnav cu afecţiuni maligne limfo sau mieloproliferative care în primele zile ale tratamentului chimioterapic de inducţie dezvoltă IRA oligoanurică. Acidul uric sanguin este > 20 mg/dl; raportul urinar urat/creatinină >1 sugerează că hiperuricemia este prin supraproducţie şi se asociază cu hiperuricozurie, iar un raport <1 apare în stările de deshidratare şi alte stări ce produc hiperuricemie prin scăderea excreţiei uraţilor. În urină apar frecvent cristale de acid uric (nu este o modificare patognomonică).

Diagnosticul pozitiv este mai dificil dacă tabloul de mai sus se instalează spontan la un bolnav neoplazic cu turnover rapid al celulelor tumorale; în acest caz IRA prin NUA trebuie diferenţiată de alte cauze de IRA: invazie renală, obstrucţie ureterală, medicaţie nefrotoxică; nu este necesară biopsie.

7. Evoluţie

Sub tratament apare recuperarea funcţiei renale în 100% din cazuri. Profilaxia NUA la bolnavii cu afecţiuni limfo sau mieloproliferative este eficace în 95% din cazuri. Durata NUA depinde de vârsta bolnavului şi factori de risc asociaţi: boli renale sau insuficienţă renală preexistente, boli vasculare. administrarea concomitentă de antibiotice nefrotoxice, statusul nutriţional şi hemodinamic.

8. Profilaxie

Se face la bolnavii cu risc crescut: afecţiuni limfo şi mieloproliferative, neoplazici. Obiective: profilaxia hiperuricemiei cu allopurinol, menţinerea euvolemiei, diureză > 2,5 l/zi, menţinerea echilibrului acidobazic.

● **Allopurinolul** se administrează cu 1-3 zile înainte de începerea tratamentului antineoplazic; la bolnavii cu IRC, dozele de allopurinol trebuie reduse; creşte nivelul seric şi urinar al hipoxantinei şi xantinei, putând uneori produce chiar el IRA prin precipitarea intraluminală a xantinei (nefropatia xantinică).

● **Menţinerea euvolemiei** se face prin hidratare orală sau parenterală cu soluţii saline, astfel încât să se obţină o diureză > 2,5 l/zi; după corectarea hipovolemiei, se poate adăuga furosemid pentru a creşte diureza.

● **Alcalinizarea urinei** la un pH>7 se face prin administrarea de bicarbonat de sodiu; se poate adăuga acetazolamidă, dar există risc de hipopotasemie; de aceea K seric trebuie monitorizat şi, la nevoie, corectat.

9. Tratamentul curativ

Odată instalată IRA prin NUA, terapia conservatoare poate fi eficientă dacă clearance-ul de creatinină este > 30 ml/min. Sub aceste valori, sau dacă bolnavul prezintă semne de uremie, este necesară dializa. Când hiperfosfatemia este severă, se indică un dializat sărac în calciu pentru a evita depunerea sărurilor de calciu în ţesuturile moi sau IRA prin precipitarea fosfatului de calciu intrarenal.

B. NEFROPATIA HIPERCALCEMICĂ

1. Este rezultatul hipercalcemiei acute sau cronice. **Cauze:**

- neoplazii: neoplasm pulmonar cu celule scuamoase, limfom, mielom multiplu, carcinom renal, cancer de sân;
- hiperparatiroidism primar;
- sarcoidoză, boli granulomatoase;
- intoxicaţiile cu vitamina A sau D;
- sindromul lapte-alcaline, imobilizările prelungite.

În afară de IRA, hipercalcemia poate produce la nivel renal:

- defecte tubulare: acidoză tubulară renală, diabet nefrogen insipid;
- nefrocalcinoză, nefrolitiază.

2. Fiziopatologie

Severitatea insuficienţei renale depinde de durata şi magnitudinea hipercalcemiei şi de prezenţa concomitentă a hiperuricemiei şi hiperfosfatemiei; dacă insuficienţa renală nu este foarte avansată, corectarea hipercalcemiei duce la recuperarea funcţiei renale, regresia nefrocalcinozei, oprirea formării calculilor renali.

● **Hipercalcemia acută** produce vasoconstricţie intrarenală, scade reabsorbţia Na, K, Mg şi apei, putând duce la scăderea volumului extracelular şi azotemie prerenală, hipernatremie, polidipsie, poliurie, hipopotasemie, hipomagnezemie. Hipercalcemia acută şi severă (>15 mg/dl), în special concomitentă cu hiperfosfatemie, poate precipita IRA prin vasoconstricţie renală şi precipitarea intratubulară distală de fosfat de calciu.

● **Hipercalcemia cronică** produce calcificări cu necroze secundare ale celulelor ductelor colectoare. Resturile celulare şi cristalele de fosfat de calciu produc obstrucţie tubulară distală şi dilataţie tubulară proximală. Scăderea NFA este secundară atrofiei tubulare, cicatricilor interstiţiale, nefrocalcinozei difuze, litiazei; acidoza tubulară distală poate agrava nefrocalcinoza şi litiaza. Când RFG scade < 30 ml/min, se dezvoltă hiperfosfatemie şi calciul începe să scadă. Peste 50% din bolnavii cu hipercalcemie dezvoltă HTA prin creşterea DC şi a RVP.

3. Clinic debutul poate fi cu colică renală; pe măsură ce hipercalcemia se agravează apar: oligurie, hipovolemie, confuzie, letargie, slăbiciune musculară.

4. Diagnosticul pozitiv al nefropatiei hipercalcemice constă în evidenţierea simultană a retenţiei azotate şi hipercalcemiei: examenul de urină evidenţiază cilindri celulari, hematii, cristale de fosfat de calciu şi oxalat de calciu. Radiologic, ecografic, scintigrafic se evidenţiază nefrocalcinoza, litiaza.

5. Tratament: corectarea hipercalcemiei şi a hipovolemiei prin administrarea de soluţii saline şi furosemid. Instalarea IRA impune dializa.

C. NEFROPATIA HIPERFOSFATEMICĂ

1. Cauze:

- boli limfo şi mieloproliferative cu sindrom de liză tumorală;
- cancer de sân, plămân cu sindrom de liză tumorală;
- rabdomioliză, sindrom de strivire, convulsii, tireotoxicoză, necroză intestinală;
- administrarea la bolnavii cu IRC de medicamente conţinând fosfaţi.

2. Fiziopatologie

Hiperfosfatemia severă (>20 mg/dl) produce calcificări ale ţesuturilor moi, hipocalcemie şi IRA. Mecanismul de producere al IRA constă în precipitarea în ductele colectoare şi în interstiţiul renal de cristale de fosfat de calciu cu inducerea unei reacţii inflamatorii. Modificările histologice renale sunt identice cu cele din nefropatia hipercalcemică.

3. Tratament: la clearance de creatinină >50 ml/min se pot încerca măsuri conservatoare: expansiunea volumului extracelular prin pev cu soluţii saline izotone, alcalinizare moderată a urinei cu bicarbonat de sodiu şi acetazolamidă, manevre de scădere a fosfaţilor serici (pev cu glucoză + insulină care introduc fosfaţii şi K în celule). La clearance de creatinină < 50 ml/min este necesară dializă.

D. ALTE CAUZE

● **Oxaluria primară şi hiperoxaluria secundară** unei boli inflamatorii cronice a intestinului sau by-pass-ului produc IRA prin precipitare intrarenală de oxalat.

● **Sulfonamidele, metotrexatul, ticrynafenul, metoxyfluranul, allopurinolul** pot determina depunere intratubulară de cristale cu IRA.

VIII. TRATAMENTUL IRA

A. PREVENIREA NECROZEI TUBULARE ACUTE

Scopul principal al tratamentului IRA îl constituie prevenirea apariţiei ei; din păcate, în majoritatea cazurilor, pacienţii sunt deja serios afectaţi - intervenţii chirurgicale, traumatisme, sepsis sau au afecţiuni cardiovasculare datorate prezenţei IRA. Cu toate acestea intervenţia profilactică scade incidenţa IRA.

● **Mortalitatea prin IRA** se menţine la valori înalte (30%) chiar şi în condiţiile aplicării terapiei de supleere extrarenală: principalele cauze sunt reprezentate de boala de fond

(avort septic, endocardită bacteriană, CID sau alte afecţiuni hematologice etc), iniţierea tardivă a HD sau a terapiei convenţionale şi de patologia asociată (neoplazii, HTA veche, insuficienţă cardiacă, diabet zaharat etc).

● **Expansiunea volemică** produsă anterior inducerii IRA împiedică sau atenuează scăderea RFG; hipovolemia reprezintă un factor de risc pentru producerea IRA în nefropatiile produse prin substanţe de contrast sau aminoglicozide; administrarea iniţială de manitol, furosemid sau prostaglandine atenuează ischemia din IRA.

● **Alcalinizarea urinei** poate fi utilă în afecţiunile în care pH-ul lichidului tubular este un factor în patogeneză. Administrarea de bicarbonat de sodiu poate preveni IRA la pacienţii cu rabdomioliză şi mioglobinurie. Diureza obţinută prin administrarea de bicarbonat de sodiu poate împiedica nefropatia uratică acută la pacienţii aflaţi în tratament chimioterapic pentru neoplazii.

● Tratamentul care interferă metabolismul nefrotoxinelor poate fi util în nefropatia acută uratică şi în intoxicaţia cu alcool metilic. **Allopurinolul** blochează conversia xantinei şi hipoxantinei în acid uric. **Infuzia de alcool etilic** opreşte conversia alcoolului metilic în acid formic.

IRA secundară hipercalcemiei poate fi prevenită prin expansiune volemică, administrare de furosemid, prednison, calcitonină, mithramycin şi EDTA sodic.

Alegerea medicamentelor, a posologiei şi a ritmului de administrare este de mare importanţă în prevenirea IRA (acest lucru este valabil mai ales la vârstnici, care mai au şi alte afecţiuni). Este riscantă administrarea de AINS la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, la cei cu LES, sindrom nefrotic, cirotici cu ascită. Sulfamidele dau foarte frecvent cristalizare tubulară la pacienţii cu depleţie volemică. Deşi tratamentul cu aminoglicozide este util în terapia stărilor septice, doza de administrare trebuie să fie foarte redusă. Deşi administrarea aminoglicozidelor se corelează cu clearance-ul la creatinină, menţinerea unor doze subtoxice nu asigură protecţia pentru nefrotoxicitate.

B. TRATAMENTUL AZOTEMIEI PRERENALE

O dată diagnosticată hipoperfuzia renală, tratamentul prin restabilirea volemiei trebuie iniţiat cât mai repede.

● La pacienţii cu azotemie prerenală şi instabilitate circulatorie determinate de pierderi ale lichidului extracelular (diaree, fistulă enterică, vărsături), este indicată reexpansiunea volemică prin administrarea de soluţii saline 0,9% sau Ringer lactat.

La adulţi rata de administrare a lichidelor trebuie corelată cu vârsta pacientului, prezenţa de boli cardiovasculare şi de urgenţa restabilirii volemiei (ex. pacienţii cu hipoTA necesită restabilire volemică rapidă). Pacienţii cu şoc hipovolemic sunt cel mai bine monitorizaţi prin măsurarea PVC sau prin plasarea unui cateter Swan-Ganz pentru urmărirea răspunsului la administrarea de lichide. În situaţii de şoc, în prima oră se pot administra lichide în bolusuri frecvente de 100-200 ml până la un total de 1-2 l. Ulterior, rata administrării de lichide se stabileşte pentru acoperirea pierderilor rămase: la un pacient adult nu trebuie depăşită o rată de administrare de 200-250 ml/oră. Este controversată administrarea soluţiilor coloidale (albumină, dextran, plasmă) faţă de cea a cristalinelor. Substanţele coloidale sunt foarte utile în stările asociate cu o presiune coloid-osmotică redusă. Folosirea dextranilor se poate complica cu reacţii de hipersensibilitate, IRA, hemoragii.

● Cazurile mai puţin severe de azotemie prerenală (abuz de diuretice, nefropatii cu pierdere de sare) nu necesită administrare parenterală de lichide şi vor răspunde la oprirea terapiei diuretice şi creşterea aportului de sare din dietă.

● Dacă diagnosticul de azotemie prerenală (AP) este corect stabilit şi nu a evoluat către NTA (necroză tubulară acută), răspunsul la încărcarea cu lichide va fi prompt. Ureea şi creatinina sanguine revin la valori normale în 24-48 ore dacă deficitul volemic a fost restabilit.

● Dacă este cunoscută greutatea pacientului anterioară apariţiei AP, scopul repleţiei volemice este readucerea pacientului la greutatea iniţială. Dacă nu este cunoscută Gc, atunci se calculează pierderile de Na şi de lichid şi se administrează lichide până la restabilirea presiunii arteriale şi obţinerea unui flux urinar de peste 30 ml/oră, cu evitarea supraîncărcării şi producerea EPA, mai ales la pacienţii vârstnici sau la cei cu afecţiuni cardiovasculare.

Pentru a evita aceste complicaţii ale reechilibrării hidroelectroltice, se urmăreşte pacientul - turgescenţa jugularelor, prezenţa ralurilor, apariţia galopului, apariţia de edeme, creşterea în greutate. Ideală pentru monitorizarea repleţiei volemice rămâne monitorizarea PVC.

● AP produsă prin disfuncţie de pompă este foarte greu de tratat. Alterarea excreţiei de sodiu este prezentă în disfuncţia uşoară de pompă; când afectarea cardiacă agravează hipoperfuzia renală apare AP. Măsurile folosite pentru îmbunătăţirea funcţiei cardiace duc la restabilirea perfuziei renale: diuretice pentru reducerea presarcinii, agenţi inotrop pozitivi - digoxin, dobutamină, vasodilatatoare, hidralazine şi captopril pentru reducerea postsarcinii.

C. TRATAMENTUL IRA

1. Tratamentul conservator (nedialitic) se aplică la pacienţii cu IRA în fază precoce, care nu au complicaţii metabolice sau medicale.

Acesta constă în: internarea în spital a pacientului, monitorizarea presiunii arteriale, aprecierea statusului volemic, a funcţiilor neurologice, evidenţierea complicaţiilor hemoragice sau infecţioase. Se monitorizează electroliţii serici (Na, K, Cl, CO_2), ureea şi creatinina sanguine, nivelul seric al Ca, PO_4^- şi hemograma. La pacienţii cu hiperpotasemie, dozarea potasiului se va face mai frecvent. Pentru evitarea infecţiilor se limitează cateterizarea endovenoasă şi urinară (atât cât este posibil). Nu se foloseşte antibioterapie profilactică.

Situaţii clinice de prezentare a IRA şi principiile de terapie

● **oligoanurie de 24 ore cu uree sanguină < 100 mg%**

Se cercetează cauza IRA; se determină PVC - la valori normale/scăzute ale acesteia se hiperhidratează bolnavul cu soluţie NaCl 0,9% şi glucoză, manitol, apoi se administrează furosemid (10-20 fiole în două prize).

Excepţie de la această regulă: stare toxicoseptică, sindrom de strivire, alte cauze de rabdomioliză care sugerează o evoluţie nefavorabilă şi impun instituirea unei căi de abord vascular în vederea unei dialize profilactice (ceea ce va permite şi administrarea unor doze eficiente, bactericide, de antibiotic sau alte droguri cu potenţial nefrotoxic, dar impuse de starea clinică).

● **oligoanurie de 24-48 ore cu uree sanguină <300 mg%**

Valorile mari ale uremiei şi hiperhidratarea prin hipercatabolism impun:
- evitarea administrării de manitol (risc de edem pulmonar acut);
- evitarea hiperhidratării: determinarea PVC este obligatorie;
- se pot administra doze mari de diuretic de ansă.

● **oligoanurie cu durată > 48 ore**

Se instituie calea de abord vascular; terapia medicamentoasă poate fi administrată fără riscul hiperhidratării datorită posibilităţii conectării imediate a bolnavului la rinichiul artificial.

Dieta urmăreşte încetinirea acumulării de nitrogeni, fosfor, magneziu, potasiu şi lichide. Recomandările nutriţionale includ 0,5 g proteine/kgc/zi cu valoare biologică mare sau aminoacizi esenţiali până la un maximum de 40 g/zi. La pacienţii care nu au stare septică sau au formă hipercatabolică, se suplimentează valoarea calorică necesară împiedicării creşterii nivelului ureei serice. Se impune restricţie de potasiu - se permite în dietă un aport de maximum 20-40 mEq/zi. Restricţia de sodiu este necesară pentru a evita supraîncărcarea volemică; la pacienţii fără semne de hipervolemie se permite un aport de Na de 80 mEq/zi. Aportul de lichide se limitează la valoarea care suplineşte pierderile insensibile şi diureza. La pacienţii care au pierderi insensibile crescute (febrili, hiperventilaţie) se suplimentează 500 ml lichide/zi la volumul diurezei. Administrarea unei cantităţi peste aceste valori duce la hiponatremie.

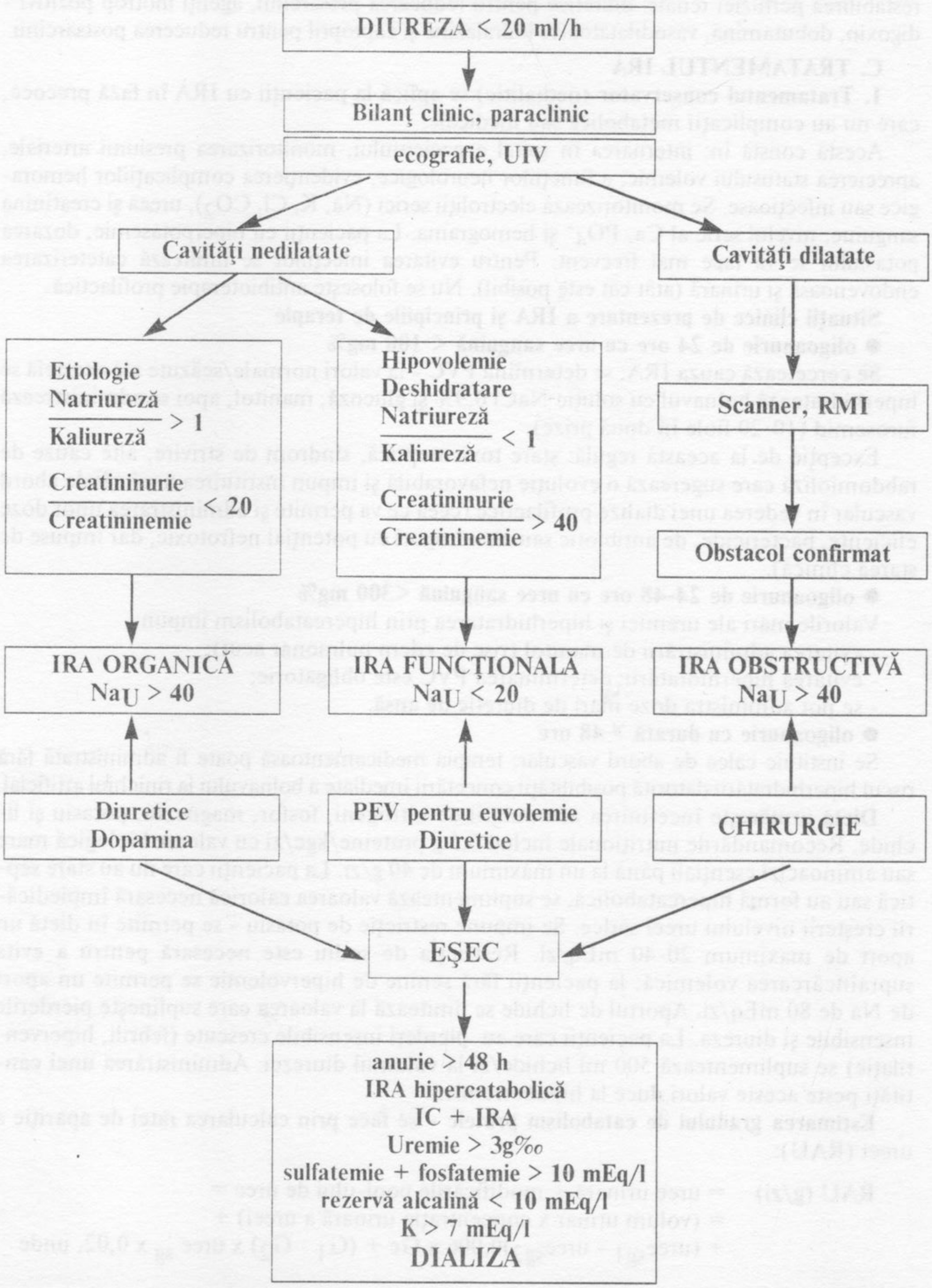
Estimarea gradului de catabolism proteic - se face prin calcularea ratei de apariţie a ureei (RAU):

$$\text{RAU (g/zi)} = \text{uree urinară} + \text{modificările pool-ului de uree} =$$
$$= (\text{volum urinar x concentraţia urinară a ureei}) +$$
$$+ (\text{uree}_{sg1} - \text{uree}_{sg2})0{,}006 \times Gc + (G_1 - G_2) \times \text{uree}_{sg} \times 0{,}02, \text{ unde}$$

1 şi 2 reprezintă valorile ureei sanguine şi, respectiv, ale greutăţii corporale Gc măsurate în două zile succesive.

RAU x 6,25 = echivalentul în proteine

Dacă pacientul are pierderi gastrointestinale se adaugă produsul dintre volumul secreţiei şi ureea sanguină.



Clasificarea pacienţilor cu IRA în funcţie de gradul catabolismului proteic şi necesarul energetic şi de proteine

Caracteristici	Gradul catabolismului proteic		
	uşor	mediu	sever
Rata de producere a ureei (peste normal)	≤ 5 g	5-10 g	>10 g
Clinică (exemplu)	toxicitatea medicamentelor	chirurgie+ infecţii	leziuni severe, sepsis
Mortalitate	20%	60%	≥80%
HD/HF	rar necesară	la nevoie	uzual
Cale de administrare a nutriţiei	orală	enterală sau parenterală	enterală sau parenterală
Necesar energetic (kcal/kg/zi)	25	25-35	30-40
Substraturi energetice	glucoză	glucoză + lipide	glucoză + lipide
Aminoacizi şi proteine (g/kg/zi)	0,6-0,8 (AAE +AANE)	0,8-1,2 (AAE+AANE)	1-1,5 (AAE +AANE)
Nutritive folosite	alimentaţie formule enterale + emulsii de lipide 10-20%	formule enterale glucoză 50-70% + emulsii de lipide 10-20%	formule entrale glucoză 50-70% +emulsii de lipide 10-20%

AAE = aminoacizi esenţiali

AANE = aminoacizi neesenţiali.

2. Dieta pacienţilor cu IRA

Se preferă modul de administrare oral, dar în situaţii care nu permit aceasta se foloseşte calea parenterală de hiperalimentare.

Alimentaţia parenterală poate fi menţinută pe o durată care depăşeşte chiar 2 săptămâni cu condiţia respectării unor reguli privind raportul proteine/lipide/glucide, aportul hidric, aportul de vitamine şi oligoelemente - adaptate fiecărui bolnav.

Administrarea de aminoacizi esenţiali a dat rezultate mai bune decât glucoza 50%. Se folosesc programe standard de hiperalimentare intensivă cât mai precoce. Se realizează menţinerea balanţei azotate, dar durata de supravieţuire nu este semnificativ crescută. Retenţia hidrică şi acumularea produşilor de degradare proteică impun iniţierea HD cu ultrafiltrare.

Necesarul energetic pentru pacienţii cu IRA este greu de apreciat, dar dietele hipercalorice reduc degradarea proteică. Se folosesc scheme terapeutice cu 35-50 cal/kg/zi, dozele mai mari fiind rezervate pentru cei cu stări hipercatabolice.

Estimarea necesarului energetic

Necesarul energetic bazal (NEB) este în medie 25 kcal/kg/zi

Se calculează după formula:

66,47 + (13,75 x G) + (5 x înălţime) - (6,67 x vârstă) pentru bărbaţi

65,51 + (9,56 x G) + (1,85 x înălţime) - (4,67 x vârstă) pentru femei

NEB trebuie să fie corectat în funcţie de anumiţi factori de stress:

- status postoperator	1,0
- fracturi oase lungi	1,15-1,30
- cancer	1,10-1,30
- peritonite + sepsis	1,10-1,30
- infecţii severe + traumatisme multiple	1,20-1,40
- arsuri	1,20-2,00

Necesarul energetic corectat (kcal/zi)=NEB x factor de stress.

80% din necesarul caloric este reprezentat de carbohidraţi, iar 10-20% de lipide.

Lipidele reprezintă o sursă eficientă de calorii şi sunt necesare pentru a împiedica apariţia sindromului de deficit de acizi graşi. Este suficientă administrarea de lipide în cantitate de 5-10% din raţia calorică. Se mai poate folosi administrarea de 2-3 ori/săptămână a 500 ml soluţie lipidică 10%.

Dextroza hipertonă (50-70%) este sursa uzuală de carbohidraţi şi se administrează, la aceste concentraţii, pentru limitarea aportului de lichide la pacienţii oligurici sau anurici.

Necesarul zilnic de proteine depinde atât de frecvenţa dializelor, cât şi de prezenţa unor afecţiuni hipercatabolice. Pacienţii cu IRC aflaţi în program de HD au un necesar de 1g proteine/kg/zi; la pacienţii cu IRA se suplimentează în funcţie de situaţiile menţionate. La pacienţii la care se impune restricţie proteică, se administrează soluţii de aminoacizi esenţiali (6,5%). Pacienţii aflaţi în program de HD şi care nu au restricţie proteică pot primi soluţii de aminoacizi 8,5% care conţin aproximativ 7,15 g de azot. În soluţii se adaugă şi electroliţi, dacă este necesar. Se mai adaugă vitamine (B_1, B_2, B_6, biotină, acid pantotenic, colină) şi oligoelemente (Mn, Zn, Cu, Cr). Vitamina K (10 mg) se administrează de două ori pe săptămână.

Rata iniţială de administrare a soluţiilor trebuie să nu depăşească 50 ml/h şi trebuie monitorizată glicemia. A doua zi rata de administrare se măreşte pentru a se administra necesarul calculat de calorii şi proteine. Electroliţii trebuie monitorizaţi zilnic, mai ales dacă soluţiile iniţiale nu au inclus electroliţi. În acest moment există riscul de hipokalemie, hipofosfatemie şi hipomagneziemie; dacă este necesar se pot adăuga K, Mg şi PO_4. Poate fi necesar şi supliment de calciu alături de oligoelemente. În timpul primei săptămâni de alimentaţie parenterală nivelul seric al electroliţilor, glucozei şi ureei trebuie verificat zilnic, iar cel al calciului, fosfaţilor şi magneziului de 2-3 ori pe săptămână. Transaminazele se verifică de mai multe ori pe săptămână, iar valoarea proteinelor totale, a colesterolului şi trigliceridelor săptămânal.

Suplimentarea cu aminoacizi cu lanţuri scurte şi cu ketoanalogi - la pacienţii cu stări septice sau postoperator îmbunătăţeşte balanţa azotată. Mecanismul de acţiune este discutat, iar rolul acestor aminoacizi ca suport nutriţional la pacienţii cu IRA rămâne să fie definit.

Soluţia ALL-IN-ONE folosită în IRA

Component	Cantitate	Observaţii
Glucoză (40-70%)	500 ml	Risc crescut de hiperglicemie
Emulsii lipidice (10-20%)	500 ml	Se începe cu 10%; se trece pe 20% dacă trigliceridele sunt > 350 mg/dl
Aminoacizi (6,5-10%)	500 ml	Soluţie de uz general sau special pentru nefrologie care să includă AAE + AANE
Vitamine hidrosolubile	zilnic	Se va limita aportul de vitamina C la < 250 mg/zi
Vitamine liposolubile	de 2 ori/săptămână	
Minerale	de 2 ori/săptămână	Atenţie la concentraţiile toxice
Electroliţi	în funcţie de necesităţi	Risc de hipofosfatemie sau hipokalemie după iniţierea nutriţiei parenterale totale
Insulină	Dacă este necesar	Se adaugă direct în soluţie sau se administrează separat

Soluţia all-in-one se administrează în pev în ritm unitar de 50% din necesar, apoi restul în 3 ore.

Ghid de monitorizare minimă a nutriției parenterale

	Stare metabolică	
	Instabilă	**Stabilă**
Glucoză sanguină	de 1-6 ori/zi	zilnic
Osmolaritate	zilnic	de 2 ori/săptămână
Electroliți	zilnic	zilnic
Calciu, magneziu, fosfați	zilnic	de 3 ori/săptămână
Uree sanguină	zilnic	zilnic
Rata de producere a ureei	zilnic	de 2 ori/săptămână
Trigliceride	zilnic	1 dată/săptămână
Gaze sanguine/pH	zilnic	1 dată/săptămână
NH_3	de 2 ori/săptămână	1 dată/săptămână
Transaminaze+ bilirubină	de 2 ori/săptămână	1 dată/săptămână

2. Hemodializa (vezi capitolul 17)

Condițiile inițierii HD sunt: hiperkalemia refractară, acidoza, hiperhidratarea, encefalopatia, pericardita și hemoragiile. O dată cu apariția HD în tratarea IRA incidența mortalității a scăzut foarte mult. Pacienții cu IRA evoluează mai bine dacă se instituie HD la valori ale ureei și creatininei sanguine de până la 100 mg% și respectiv, până la 9 mg%.

3. Hemofiltrarea arteriovenoasă continuă și alte modalități terapeutice în IRA

Hemofiltrarea arteriovenoasă continuă nu se aplică pe scară largă. Necesită un rinichi artificial cu un coeficient crescut de ultrafiltrare, iar accesul vascular este realizat printr-un cateter introdus în artera femurală și un cateter introdus în vena femurală (se mai poate folosi shunt-ul Scribner). Lichidul ultrafiltrat este înlocuit cu un lichid introdus intravenos. Solviții din ultrafiltrat se află la concentrații plasmatice (excepție fac solviții care se leagă de proteine sau care au greutate moleculară mare). Nu este o metodă eficientă de îndepărtare a K. La 12 l de ultrafiltrat în 24 h și la o concentrație plasmatică a K de 4 mEq/l, vor fi îndepărtați 48 mEq/l K. Nivelul seric al potasiului poate fi redus prin administrarea i.v. de bicarbonat de sodiu și glucoză cu insulină, sau folosirea și a dializei (deci efectuarea hemofiltrării) sau/și prin administrare orală de rășini schimbătoare de ioni.

Soluțiile de înlocuire pot fi administrate printr-o venă periferică sau pe linia de intrare în rinichi (prediluție) sau pe cea de ieșire (postdiluție). Se pare că metoda prediluției oferă mai multe avantaje prin aceea că clearance-ul solviților poate fi crescut datorită difuziunii acestora sub un gradient de concentrație, iar o presiune oncotică redusă în rinichi poate crește rata de ultrafiltrare. De asemenea, în acest mod - de prediluție - se poate folosi și mai puțin anticoagulant. S-a mai demonstrat că prin acest procedeu crește și clearance-ul ureei. Soluțiile frecvent folosite pentru înlocuirea lichidului ultrafiltrat sunt normal saline (0,9%) cu Ca, Mg, precum și cu lactat sau acetat ca anioni tampon. În condițiile în care nu pot fi folosiți lactatul sau acetatul (acidoza lactică, hipotensiune) se folosește ca anion bicarbonatul.

a. Indicațiile hemofiltrării

Această metodă este ideală pentru pacienții cu IRA instabili hemodinamic (postintervenții cardiovasculare, șoc septic), dar necesită ultrafiltrare și suport nutrițional important. Instituirea rapidă a hemofiltrării permite eliminarea unor cantități importante de ultrafiltrat, deci și o terapie nutrițională agresivă, care este mai importantă la pacienții hipercatabolici, aceștia necesitând mai mult de 5 l de soluții pentru hiperalimentație. Mortalitatea prin această procedură este mare datorită aplicării sale pacienților cu IRA aflați

în stare critică. Durata de supravieţuire a fost crescută prin continuarea tratamentului prin dializă convenţională, datorită îmbunătăţirii stării de nutriţie.

b. Complicaţii

Cele mai importante complicaţii sunt cele legate de abordul vascular. Prezenţa cateterelor poate duce la infecţii şi sepsis mai frecvent decât alte catetere, datorită localizării lor în apropierea zonei perineale. De asemenea se mai menţionează tromboze şi dilataţii anevrismale, hemoragii, la locul cateterizării. Mai pot apărea hemoragii şi cu alte sedii datorită heparinizării (această situaţie poate fi soluţionată prin folosirea heparinizării regionale sau folosirea dozelor mici de heparină). Nu este necesară anticoagularea la pacienţii cu coagulopatie secundară unei afectări hepatice sau la cei cu trombocitopenie.

c. Medicamentele şi hemofiltrarea

Factorul care limitează permeabilitatea membranară din hemofiltrare pentru medicamente este legarea acestora de proteine. Majoritatea medicamentelor sunt solviţi de dimensiuni mici, iar mărimea dozei nu influenţează difuziunea de-a lungul membranei. În clinică, aprecierea „îndepărtării" unui medicament se face prin măsurarea concentraţiei acestuia din ultrafiltrat şi multiplicarea valorii cu rata de ultrafiltrare.

4. Hemodiafiltrarea şi ultrafiltrarea lentă continuă

Hemodiafiltrarea (HDF) şi ultrafiltrarea lentă continuă (ULC) reprezintă două adaptări ale tehnicii de hemofiltrare arteriovenoasă continuă.

Hemodiafiltrarea reprezintă o variantă de hemofiltrare cu asocierea dializei. Acest lucru se realizează prin trecerea unei soluţii standard de dializă peritoneală prin compartimentul dializat în contracurent cu fluxul sanguin. Se poate folosi o pompă cu viteză de 500 ml/min sau simpla gravitaţie poate împinge dializatul prin rinichiul artificial. Este necesar un bun mecanism de drenare a marilor cantităţi de lichid rezultate din acest procedeu. Folosirea unui asemenea flux crescut de dializant, cu această tehnică, nu este practică, dar utilizarea unui flux de 20 ml/min permite măsurarea cu acurateţe a ultrafiltratului. Clearance-ul moleculelor mici este mai mare prin hemodialfiltrare decât prin hemofiltrare.

Ultrafiltrarea lentă continuă este o variantă modificată a hemofiltrării folosită pentru îndepărtarea excesului de lichide la pacienţii cu rezistenţă la terapia diuretică. Volumul de înlocuire este considerabil mai mic decât în hemodiafiltrare, dar această tehnică nu este folosită pentru terapia uremiei. Rata de ultrafiltrare poate fi controlată prin creşterea nivelului de drenaj.

5. Dializa peritoneală în IRA

În general, mortalitatea prin această metodă este similară celei din HD.

Deşi DP este mai puţin eficace decât HD, sunt anumite condiţii în care este utilă: pacienţii cu risc de hipotensiune în HD - şoc, insuficienţă cardiacă congestivă severă, IMA, boală coronariană ischemică, afecţiuni cerebrovasculare, pacienţii cu risc de sângerare. La copiii cu IRA se preferă DP datorită imposibilităţii realizării unui abord vascular pentru HD. La adulţi se preferă DP la cei care nu au forme hipercatabolice de boală şi la cei la care nu au apărut complicaţii (ex. hiperpotasemie). Eliminarea de K prin DP este redusă, astfel încât la o concentraţie serică de 7 mEq/l rata de eliminare este de 12 mEq/h sau chiar mai mică. Kayexalatul ajută la îndepărtarea a 30 mEq/l K, fiind mult mai eficient decât DP. La pacienţii cu hiperkalemie necontrolată se alege HD. Alte complicaţii care necesită HD sunt acidoza lactică severă şi hipercalcemia. În DP există o eliminare lentă a acidului lactic, iar absorbţia substanţelor tampon din dializat este foarte înceată. Acetatul sau bicarbonatul din soluţia de dializă sunt mult mai bune ca tampoane anionice decât lactatul. Pacienţii cu IRA care au hipercatabolism (posttraumatic, postoperator, sepsis), care necesită terapie nutriţională agresivă, nu sunt buni candidaţi pentru DP.

IX. INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ LA COPII

A. ETIOPATOGENIE

Hipoperfuzia renală stă la baza IRA în mai mult de jumătate din cazuri. Cauzele sunt diverse: evenimente care produc deshidratare (pierderi sanguine, digestive, stări septice, postchirurgicale, uropatie obstructivă cu depleţie hidrosalină prin defect tubular) sau

hipovolemie (insuficienţă cardiacă, sindrom nefrotic); infecţiile de tract urinar se complică frecvent cu septicemie, acţionând tot prin deshidratare; cauzele vasculare sunt rare - cu prevalenţa trombozei de venă renală, frecventă în cadrul sindromului nefrotic.

Hemoconcentraţia este diagnosticată prin valoarea hemoglobinei serice şi prin creşterea diferenţei între temperatura periferică şi cea centrală (datorată vasoconstricţiei periferice accentuate, care prezervă pentru mult timp valorile TA şi AV).

Mecanismul prin care suferinţa tubulară produce oligurie este insuficient studiat. Pe de o parte, fluidul concentrat care ajunge la macula densa (prin scăderea reabsorbţiei tubulate) stimulează axul RAA, cu vasoconstricţia arteriolei aferente, deci scăderea fluxului sanguin renal (FSR) aflat constituţional la limita inferioară necesară FG. Pe de altă parte, apar obstrucţii tubulare cu dopuri de celule necrozate şi scurgeri de ultrafiltrat prin peretele tubular distrus. Etiologia toxică a IRA, mai puţin frecventă, este răspunzătoare mai ales pentru formele nonoligurice.

B. INVESTIGAŢII ŞI TRATAMENT

Reprezentând o urgenţă medicală majoră, IRA la copii va beneficia de terapie intensivă din primul moment, paralel cu desfăşurarea investigaţiilor pentru precizarea etiologiei.

1. Evaluare de urgenţă

- TA;
- temperatura periferică şi centrală;
- concentraţia Hb şi a Ht dau gradul de hemoconcentraţie, deci de deshidratare;
- produşii de retenţie azotată în sânge şi urină;
- electroliţii plasmatici şi urinari (excreţia fracţionată a sodiului sub 2% = IRA prerenală).

2. Tratament de primă intenţie

a. restabilirea volemiei la un copil aflat în şoc va fi începută cu:
- 20 ml/kg sânge integral sau plasmă;
- 20 ml/kg ser fiziologic.

b. pentru restabilirea fluxului renal, după refacerea volemiei, se folosesc venodilatatoarele:
- clorpromazină 0,1 mg/kg i.v.;
- hidralazina.

c. HTA răspunde la:
- nifedipin 0,25-1 mg/kg oral;
- hidralazină 0,5-1 mg/kg i.v.;
- labetalol 1-3 mg/kg/oră i.v.

d. hiperpotasemia se va trata cu:
- gluconat de calciu 2,5%, 2 ml/kg;
- răşini schimbătoare calciu/potasiu 1 g/kg/zi;
- salbutamol 0,5 mg/15' i.v.

e. hipocalcemia:
- gluconat de calciu i.v.

f. hipoglicemia:
- glucoză i.v. 1 g/kg.

g. acidoza metabolică:
- bicarbonat de sodiu 8,4% (1 mmol/ml) diluat înainte de utilizare; la 2 mmol/kg infuzaţi, bicarbonatul plasmatic creşte cu 6 mmol/l; nu se tinde spre valori normale ale parametrilor echilibrului acido-bazic datorită riscului de hipopotasemie, hipocalcemie, încărcare cu sodiu.

h. tratament antibiotic cu droguri nenefrotoxice în doze ajustate pentru funcţia renală.

3. Investigaţii în urgenţă

- ecografia renală şi a tractului urogenital este cea mai utilă şi nontraumatică investigaţie, putând diagnostica eventuale obstrucţii ce necesită tratament chirurgical imediat;

- cistoscopia şi cistografia micţională pot diagnostica obstrucţii postvezicale şi prezenţa refluxului vezico-ureteral.

4. Balanţa hidroelectrolitică şi necesarul metabolic

- aportul de fluide: pierderile insensibile + pierderi suplimentare + pierderi piretice + diureza + UF;

- sodiul şi potasiul - sub 2 mmol/kg/24 ore; calciu - 500 mg/zi;

- necesar energetic - 150 kcal/kg/24 ore la nou-născuţi (NU-lapte condensat sau lapte de vacă; trebuie folosite preparate umanizate);

- proteine - 2 g/kg/zi la nou-născuţi; 1 g/kg/zi după vârsta de 1 an;

- alcalinizare - bicarbonat de sodiu 1-2 mmol/kg/24 ore.

5. Tratamentul de supleere a funcţiei renale (vezi capitolul 17)

Pentru a decide tehnica de dializă se iau în considerare:

- vârsta copilului: la nou-născuţi şi sugari se preferă DP;

- greutate peste 20 kg. oliguria persistentă pledează pentru HD;

- necesarul mare de lichide, necesarul administrării de medicamente cu eliminare predominant renală - sunt indicaţii pentru HF arterio-venoasă sau venoasă continuă.

- IRA anurică cu necesar caloric mare (HD sau HF permit administrarea de fluide, lipide, glucide aminoacizi în orice cantităţi).

Înlocuirea pierderilor lichidiene se face prin soluţii Ringer lactat îmbogăţite sau soluţii speciale care să asigure balanţa electrolitică şi acidobazică.

Complicaţiile IRA la copii

Sunt datorate bolii şi/sau efectelor adverse ale terapiei de supleere renală.

Deşi indicaţiile de tratament prin tehnici de epurare extrarenală în IRA sunt aceleaşi la copii şi adulţi, terapia IRA la copii uzează mult mai frecvent aceste tehnici deoarece:

- azotemia prerenală este mai rară la copii (este şi mai greu de diagnosticat); ischemia datorată hipovolemiei induce rapid necroză tubulară acută;

- hipervolemia - frecvent iatrogenă - induce HTA sau/şi insuficienţă cardiacă congestivă, situaţii în care HD este terapia de elecţie;

- hipercatabolismul este mai frecvent ca la adulţi şi mai greu de controlat;

- efectele nefrotoxice ale medicamentelor sunt mai intense;

- dezechilibrele hidroelectrolitice sunt regulă, iar controlul lor trebuie monitorizat în limite foarte precise;

- oliguria durează mai mult decât la adulţi; reluarea diurezei se face lent, ca şi normalizarea funcţiilor tubulare.

Bibliografie

- *Alexander RD, Berkes SL, Abuelo JG: Contrast media-induced oliguric renal failure, Arch. Intern Med 1978, 138.*

- *Avison MJ, Van Waarde A, Stromski ME: Metabolic Alterations in the kidney during ischemic acute renal failure. Semin. Nephrol 9, 1989*

- *Better OS, Stein JH: Early management and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. N Engl J Med 291, 1974*

- *Bonventre JV: Mechanisms of ischemic acute renal failure. Kidney Int. 43, 1993*

- *Brenner BM, Lazarus JM: Acute Renal Failure, WB Saunders, Philadelphia, 1993*

- *Brenner BM, Stein JH: Acute Renal Failure. Contemporary Issues in Nephrology, 1980*

- *Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, WB Saunders, Philadelphia, 1996*

- *Dunn MJ, Zambraski EJ: Renal effects of drugs that inhibit prostaglandin synthesis. Kidney Int 18, 1980*

- *Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994*

- *Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Kluwer Academic Publisher, London*
- *Kaloyanides GJ, Pastoriza-Munor E: Aminoglycoside nephrotoxicity. Kidney Int 18, 1980*
- *Kjeldsberg CR, Holman RE: Acute renal Failure in multiple myeloma. J Urol 105, 1971*
- *Massry SG, Glassock R: Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995*
- *Myers BD, Moran SM: Hemodynamically mediated acute renal failure. N Engl J Med 314, 1986*
- *Parfrey PS, Greffiths SM, Barett BJ: Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency or both. N Engl J Med 320, 1989*
- *Schrier RW, Gottschalk CW: Disease of the Kidney, Little, Brown, Boston, 1993*
- *Seldin DW, Giebisch G: The kidney:physiology and pathophysiology, Raven Press, New York, 1992*
- *Suki and Massry: Therapy of Renal Diseases and Related Disorders, second edition, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1993*
- *Tomita, Vjiie K, Nakasashi T, Tomura S, Matsuda O, Ando K, Shichiri M, Hirata Y, Maruma F: Plasma endothelin in patients with acute renal failure. N Engl J Med 321, 1989*
- *Weinberg JM: The cell biology of ischemic renal injury. Kidney Int 39, 1991*

capitolul 16

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

Alexandru Ciocâlteu, Daniela Rădulescu, Cristiana David, Maria Mănescu

I. EPIDEMIOLOGIE

A. FRECVENȚA - anual apar 50-100 cazuri noi la un milion de locuitori. Această incidență este variabilă după diferite criterii:

- geografic: nefropatia balcanică, nefropatia fenacetinică în Elveţia, amiloidoza secundară maladiei periodice în Israel.
- sex: boala este mai frecventă la sexul masculin (60%); în funcţie de etiologie, la bărbaţi predomină glomerulonefrita, nefroangioscleroza, iar la femei nefropatiile interstiţiale.
- vârsta: nefronoftizia înainte de 20 ani, glomerulonefrite între 20-40 ani, nefropatii interstiţiale între 40-60 ani, nefroangioscleroza după 60 ani.

B. INCIDENȚA este astăzi în creştere pentru diabet, abuz de analgetice.

Incidenţă în scădere pentru nefroangioscleroza secundară HTA, malformaţii urinare, nefropatii interstiţiale nespecifice bacteriene, medicaţie nefrotoxică, uneori prin eficienţa terapiei în glomerulopatii.

Perspective "luminoase" în prevenirea bolilor renale genetice: polichistoză, sindrom Alport etc.

II. ETIOLOGIE

Din cazurile raportate la EDTA (European Dialysis and Transplant Association), etiologia cazurilor de IRC aflate în tratament prin hemodializă cronică este:

La adult:

1. Glomerulopatii primitive şi secundare	48%
2. Pielonefrita cronică	19%
3. Polichistoză	8%
4. Nefropatii vasculare	5%
5. Nefropatii medicamentoase	3%

Se estimează la 50-100 cazuri noi/1 milion de locuitori/an care necesită hemodializă.

La copil:

1. Glomerulopatii	21%
2. Nefropatii ereditare (polichistoză, Alport)	21%
3. Hipoplazii renale	20%
4. Uropatii malformative	20%
5. Nefropatii vasculare	9%
6. Diverse	3%

Se estimează la 2 cazuri noi sub 16 ani/1 milion de locuitori/an care necesită hemodializă.

În registrul american al bolnavilor dializaţi, etiologia IRC este mult diferită de cea raportată la EDTA.

1. Diabet zaharat	27,7%
2. HTA	24,5%
3. Glomerulopatii	21,2%
4. Rinichi polichistic	3,9%
5. Alte cauze	22,7%

Diferenţele evidente se datorează faptului că EDTA nu raportează nefropatia diabetică; dializa vârstnicilor cu nefroangioscleroză şi HTA duce la frecvenţa mare, în registrul american, a cazurilor de bolnavi hipertensivi supuşi dializei.

Diferenţele vor persista câtă vreme nu se va face dializă la toţi bolnavii cu IRC, iar raportarea se va face diferenţiat, în funcţie de diagnosticul iniţial, adesea susţinut pe elemente clinice discutabile. Este mai corect să pui un semn de întrebare asupra etiologiei la un sfert din numărul bolnavilor, decât să apreciezi că IRC este secundară unei glomerulopatii pentru motivul că bolnavul a avut amigdalite în copilărie.

III. MECANISMELE PROGRESIEI IRC

La majoritatea bolnavilor cu leziuni renale bilaterale, evoluţia se face spre insuficienţă renală cronică terminală (IRCT); progresia este continuă chiar dacă boala iniţială se află în remisiune. Reducerea numărului nefronilor funcţionali activi (NFA) sub 50% - respectiv creşterea creatininemiei peste 2 mg% - va duce la IRCT într-un interval variabil, în funcţie de boala de fond şi de elementele supraadăugate (HTA, proteinurie importantă, afecţiuni coexistente).

A. METODE DE APRECIERE A FUNCŢIEI RENALE

RFG scade lent în majoritatea bolilor renale bilaterale; cea mai simplă metodă de apreciere a scăderii RFG este creatininemia. Determinarea creatininei sanguine nu urmăreşte cu exactitate gradul RFG deoarece în IRCT:

- este alterat aportul proteic;
- scade masa musculară;
- creşte secreţia tubulară de creatinină pe măsură ce scade numărul NFA.

O determinare exactă a RFG nu poate fi realizată decât cu substanţe care filtrează liber glomerular şi nu sunt reabsorbite sau secretate tubular: inulină, DTPA, iotalamat. Efectuarea clearance-ului de creatinină nu oferă date suplimentare determinării creatininemiei din cauza secreţiei tubulare variabile şi a dificultăţilor de recoltare completă a urinei.

B. PATOGENIA PROGRESIEI IRC

Modelele experimentale fie reproduc o boală renală cu HTA, fie reduc chirurgical masa de NFA. Ipoteza actuală a progresiei bolilor renale cu IRC susţine că progresia leziunilor rinichiului insuficient nu se datoreşte leziunilor morfologice ale bolii iniţiale, ci:

- mecanismelor de adaptare compensatorie a rinichiului, care încearcă (iniţial chiar reuşesc) să normalizeze funcţia renală; ulterior respectivele mecanisme pot fi considerate de maladaptare, distrugând nefron după nefron
- complicaţiilor bolii iniţiale

C. MECANISME DE ADAPTARE ("MALADAPTARE") COMPENSATORIE

1. Hiperfiltrarea şi creşterea presiunii glomerulare

Mamiferele au o cantitate de ţesut renal de 10 ori mai mare decât le este necesară pentru a asigura homeostazia hidroelectrolitică şi acido-bazică; reducerea experimentală a masei NFA la >20% din numărul iniţial nu dă simptomatologie de boală uremică, cu condiţia ca aceşti nefroni restanţi să rămână integri. Dar în evoluţie apar leziuni de scleroză focală care vor distruge treptat nefronii restanţi: cauza este reprezentată de mecanismele de adaptare compensatorie care suprasolicită nefronii restanţi.

După extirparea a < 80% din parenchimul renal, primul mecanism compensator este **scăderea rezistenţei vasculare preglomerulare**, ceea ce va duce la creşterea fluxului glomerular şi a presiunii hidraulice transglomerulare, cu apariţia **hiperfiltrării**. Mecanismul are efecte benefice prin aducerea RFG la valori apropiate celor anterioare extirpării de NFA, dar persistenţa acestei hipertensiuni intrarenale lezează capilarele şi distruge nefronii. Aceleaşi leziuni secundare hiperfiltrării per nefron apar şi în HTA sistemică, diabetul zaharat, glomerulopatii. RFG creşte foarte mult şi în cazul ingestiei excesive de proteine: reducerea hipertensiunii intrarenale se poate realiza prin dietă hipoproteică.

Un alt mod de a reduce presiunea transcapilară este reprezentat de **IEC**, care au două mecanisme de acţiune:

- reduc presiunea arterială sistemică, deci şi pe cea din artera renală;
- scad presiunea arterială postglomerulară (presiunea din arteriola eferentă este controlată de AGT II, iar IEC scad producţia de AGT II);

Astfel, IEC scad presiunea transcapilară. De menţionat că şi dieta hipoproteică scade producţia de AGT II şi rezistenţa arteriolară eferentă.

Mecanismele prin care IEC şi dieta hipoproteică scad hipertensiunea intrarenală sunt incomplet elucidate; este cert că restricţia proteică şi administrarea de IEC diminuă progresia unei boli renale spre IRCT.

2. Hipertrofia

Nefrectomia unilaterală produce aşa-numita **hipertrofie compensatorie** pe rinichiul controlateral; în primele luni după nefrectomie cresc valorile retenţiei azotate şi ale presiunii arteriale sistemice având ca rezultat hiperfiltrarea per nefron restant. Reducerea aportului proteic şi administrarea de IEC previne hipertrofia compensatorie! Leziunile renale progresează mai rapid când hipertensiunea intrarenală se "complică" cu hipertrofia compensatorie.

3. Excreţia acidă şi producţia renală de amoniu

Reducerea RFG este compensată prin hiperproducţia de amoniu şi eliminarea excesivă per nefron de substanţe acide, ceea ce realizează un echilibru acido-bazic destul de instabil. Este dovedit că eliminarea excesivă de acizi per nefron produce leziuni tubulare, iar concentraţia crescută de amoniu din urină este egală cu cea din interstiţiu unde amoniul activează complementul şi iniţiază un răspuns inflamator.

4. Calciul şi fosfaţii

În rinichii bolnavilor cu IRCT există depozite de fosfat de calciu, ceea ce sugerează că nefrocalcinoza ar contribui la progresia leziunilor renale. Hiperfosfatemia este obişnuită în IRC, iar scăderea ei postterapeutic sau nutriţional diminuă progresia leziunilor renale. Antagoniştii de calciu reduc conţinutul de calciu din rinichi, având acelaşi efect protector ca şi măsurile hipofosfatemiante.

5. Colesterolul şi alte lipide

Dislipidemia - întâlnită de regulă în glomerulopatiile care evoluează cu sindrom nefrotic- poate produce leziuni ale capilarelor glomerulare. Efectul terapiei hipolipemiante este discutabil (discutabile sunt şi leziunile capilare pe care le provoacă dislipidemia).

6. Trombocitopatia

Leziunile vasculare activează trombocitele cu eliberarea de substanţe vasoactive şi citokine; leziunile sunt evidente în glomerulopatii. Teoretic inhibarea activării/agregării plachetare permite prezervarea RFG, scade proteinuria şi reduce leziunile glomerulare, dar aceste fenomene nu sunt evidente în patologia umană. Terapia antiagregantă plachetară este inutilă în terapia trombocitopatiei din IRC.

7. Radicalii de oxigen

Pentru a reabsorbi sodiul, consumul de oxigen per nefron este crescut în IRC, ceea ce generează în exces radicali de oxigen care lezează capilarele glomerulare.

8. Proteinuria

Hiperfiltrarea glomerulară de proteine permite intrarea proteinelor în mezangiu, unde sunt captate şi metabolizate; excesul de proteine ar avea rol sclerozant asupra glomerulilor.

Scăderea proteinuriei prin administrarea de IEC ar explica efectul favorabil al acestor medicamente asupra leziunilor renale.

IV. FIZIOPATOLOGIA IRC

Rinichiul are următoarele funcţii esenţiale pentru organism:
1. Menţinerea compoziţiei mediului intern (hidric, electrolitic, acidobazic).
2. Excreţia produşilor de degradare a metabolismului celular şi substanţelor străine.
3. Reglarea presiunii arteriale sistemice.
4. Funcţia endocrină.

Modificarea compensatorie a acestor funcţii în IRC este următoarea:

A. MENŢINEREA COMPOZIŢIEI MEDIULUI INTERN

Mediul intern (extracelular) este sediul schimburilor între celule şi mediul extern; apa şi electroliţii absorbiţi digestiv sunt calitativ-cantitiv diferiţi de mediul intern care va lua/da din soluţia hidroelectrolitică absorbită substanţe necesare pentru a-şi menţine o constanţă a volumului şi solviţilor. Rinichiul elimină surplusul absorbit sau rezultat din schimburile celulă-mediul intern, pentru a menţine constantă compoziţia mediului intern.

Compoziţia în electroliţi (mEq/l) a lichidului intestiţial şi a celulelor musculare

	Lichid interstiţial	Celule musculare
CATIONI		
Na^+	142	10
K^+	4	140
Ca^{++}	2,5	-
Mg^{++}	0,5	35
total cationi	149	185
ANIONI		
Cl^-	114	2
HCO_3^-	28	8
Fosfaţi	2 (anorganici)	120 (organici)
Sulfaţi	1	-
Anioni oraganici	4	-
Proteine	-	55
total anioni	149	185

1. APA - reprezintă 55-65% din greutatea corpului uman.

Compartimentul extracelular reprezintă 30% din cantitatea totală de apă, iar compartimentul intracelular 70%. Compartimentul extracelular este delimitat de mediul extern şi de membranele celulare; endoteliul vascular îl împarte în sectorul vascular - plasma - 6% şi sectorul interstiţial 24%.

Legătura dintre cele două sectoare se face prin limfă şi prin schimburile pe care le permite endoteliul vascular. Acesta este o membrană semipermeabilă, ca şi capilarul glomerular sau membrana de dializă a rinichiului artificial: permeabilă pentru apă şi substanţe solvite cu greutate moleculară mică, impermeabilă pentru macromolecule. În pofida diferenţelor evidente dintre concentraţiile electroliţilor în compartimentele menţionate, osmolaritatea este cvasiidentică datorită egalităţii anionilor şi cationilor.

Dacă apar diferenţe de presiune osmotică, influxul rapid de apă restabileşte echilibrul; membranele care separă compartimentele organismului sunt permeabile pentru apă. Diferenţele de concentraţie ale aceloraşi solviţi intra şi extracelulari se datorează sistemelor de transport care acumulează sau elimină solviţi specifici. Astfel sodiul, clorul se găsesc predominant extracelular; potasiul, magneziul, acizii organici se găsesc predominant intracelular; glucoza o găsim numai extracelular; bicarbonatul îl găsim în ambele compartimente, dar concentraţia sa este de trei ori mai mare în lichidele extracelulare. Ureea este singura substanţă solvită care difuzează liber prin membranele celulare şi are o concentraţie similară în toate fluidele organismului (cu excepţia medularei renale).

Formula de calcul a **osmolarităţii plasmei** este:

$$2(Na+10) + \frac{\text{uree}}{60} + \frac{\text{glucoză}}{180}$$

Aceasta indică importanţa sodiului în producerea presiunii osmotice; administrarea unor diuretice osmotice la un pacient cu ureea sau/şi glucoza crescute este inutilă şi periculoasă.

- O creştere a osmolarităţii extracelulare produsă prin deshidratare va scoate apa din sectorul intracelular spre a compensa hiperosmolaritatea extracelulară; se produce astfel o distribuţie egală a deficitului de apă în toate compartimentele corpului, cu scăderea globală în greutate şi creşterea osmolarităţii fiecărui compartiment.
- O scădere a osmolarităţii extracelulare prin hiperhidratare duce la fuga apei spre compartimentul intracelular care va fi hiperhidratat; greutatea corporală globală este crescută, iar osmolaritatea fiecărui compartiment este scăzută. Deci, osmolaritatea poate fi modificată prin aport sau prin pierderi de substanţe solvite. Volumele intracelulare şi extracelulare nu se schimbă în aceeaşi direcţie: o creştere a sodiului total al corpului creşte osmolaritatea totală a lichidelor organismului pentru că induce o fugă a sodiului din compartimentul intracelular în cel extracelular unde sodiul predomină. În acest caz volumul extracelular este expandat, iar cel intracelular contractat. O scădere a sodiului total duce la scăderea tuturor fluidelor corpului şi modifică în sens invers reacţia celor două compartimente.
- Variaţiile potasemiei - potasiul fiind un ion predominent intracelular - vor produce modificări ale compartimentelor invers decât cele ale sodiului.

Apa şi electroliţii sunt într-o continuă schimbare cu mediul extern. Din totalul de circa 2000 ml apă aport/zi al unui adult normal, 85% se află în alimente sau derivă din metabolismul grăsimilor. Din circa 1200 mmoli de solviţi ingeraţi/zi, 40% sunt reprezentaţi de sare şi potasiu; 25-30% sunt reprezentaţi de ureea rezultată din metabolismul proteinelor.

La un necesar de 800 mOsm care trebuie eliminaţi zilnic, pentru a obţine o osmolaritate de 800 mOsm/l de urină, diureza trebuie să fie de 1 litru; la o încărcătură de 1000 mOsm volumul obligatoriu de urină este de 0,5 l (rinichiul nu poate să elimine cei 1000 mOsm cu o cantitate mai mică de lichid); incapacitatea concentrării urinei va duce la diureză mare (exemplu - 4 l/zi pentru a elimina cei 800 mOsm, dar cu o osmolaritate a urinei de 200 mOsm/l). Pierderile insensibile sunt de circa 1 l/zi.

2. NATRIUL - este cel mai abundent cation extracelular şi asigură aproape în totalitate osmolaritatea lichidelor extracelulare; modificările concentraţiei de natriu produc modificări secundare ale osmolarităţii şi ale volumului de apă în sectorul respectiv. 90% din natriul total se află în compartimentul extracelular, 5% în ţesutul conjunctiv şi zonele superficiale ale osului.

În IRC se produc pierderi renale de Na deoarece poliuria osmotică se realizează prin diminuarea reabsorbţiei Na la nivelul tubului proximal. Poliuria cu hiponatremie se mai poate datora lipsei de răspuns la ADH (diureză apoasă) sau hiperosmolarităţii (exemplu diureza osmotică datorită uremiei crescute). Hormonul natriuretic atrial (FNA) este crescut. Reabsorbţia tubulară de Na (normal se reabsorb 98-99% din Na filtrat glomerular) este modificată şi de acidoză care elimină Na^+ în locul H^+. Uneori, în nefropatii interstiţiale cu leziuni tubulare secundare, nefropatii cu afectare predominant tubulară, se produc pierderi importante de Na („nefritele care pierd sare"), ceea ce produce hipoosmolaritate extracelulară (secundar - hiperhidratare intracelulară) şi hipovolemie, oligurie şi creşteri ale retenţiei azotate.

Atâta vreme cât nu există HTA, datorită adaptării rinichiului, alimentaţia în IRC este normosodată. În absenţa HTA, a alterărilor miocardice, edemele nu apar în insuficienţa renală.

Retenţia renală de Na este direct legată de nivelul diurezei. Orice eveniment care scade diureza (hipovolemia, insuficienţa cardiacă, tulburările circulatorii cu hipotensiune arterială, obstacole postrenale) produce retenţie de Na prin mecanism direct sau indirect (renină crescută, hiperaldosteronism).

Dezechilibrele hidrice însoţesc dezechilibrele Na; de regulă nu apar modificări ale Na sanguin şi nici ale volemiei câtă vreme diureza este peste 500 ml; modificările natremiei pot duce la modificări ale diurezei.

Creşterea concentraţiei unor substanţe existente în plasmă poate duce la modificări ale natremiei şi, secundar, ale diurezei: glicemia, ureea, manitolul în exces duc la creşterea osmolarităţii cu poliurie; înainte de a se instala poliuria, există hiponatremie.

Hiperlipemia nu modifică osmolaritatea, dar scade natremia.

● Nivelul natriurezei la un bolnav cu **hiponatremie** şi **hipovolemie** ne poate sugera afecţiunea cauzală:

Na urinar > 20mEq/l	**Na urinar < 20mEq/l**
- diuretice în exces	- pierderi gastrointestinale (vărsături, diaree)
- nefrită care pierde Na	- "al treilea spaţiu" (arsuri, pancreatită acută, peritonită, traumatisme musculare)
- diureză osmotică (glucoză, uree, manitol, cetone)	
- bicarbonaturia (alcaloză metabolică, acidoză tubulară renală)	

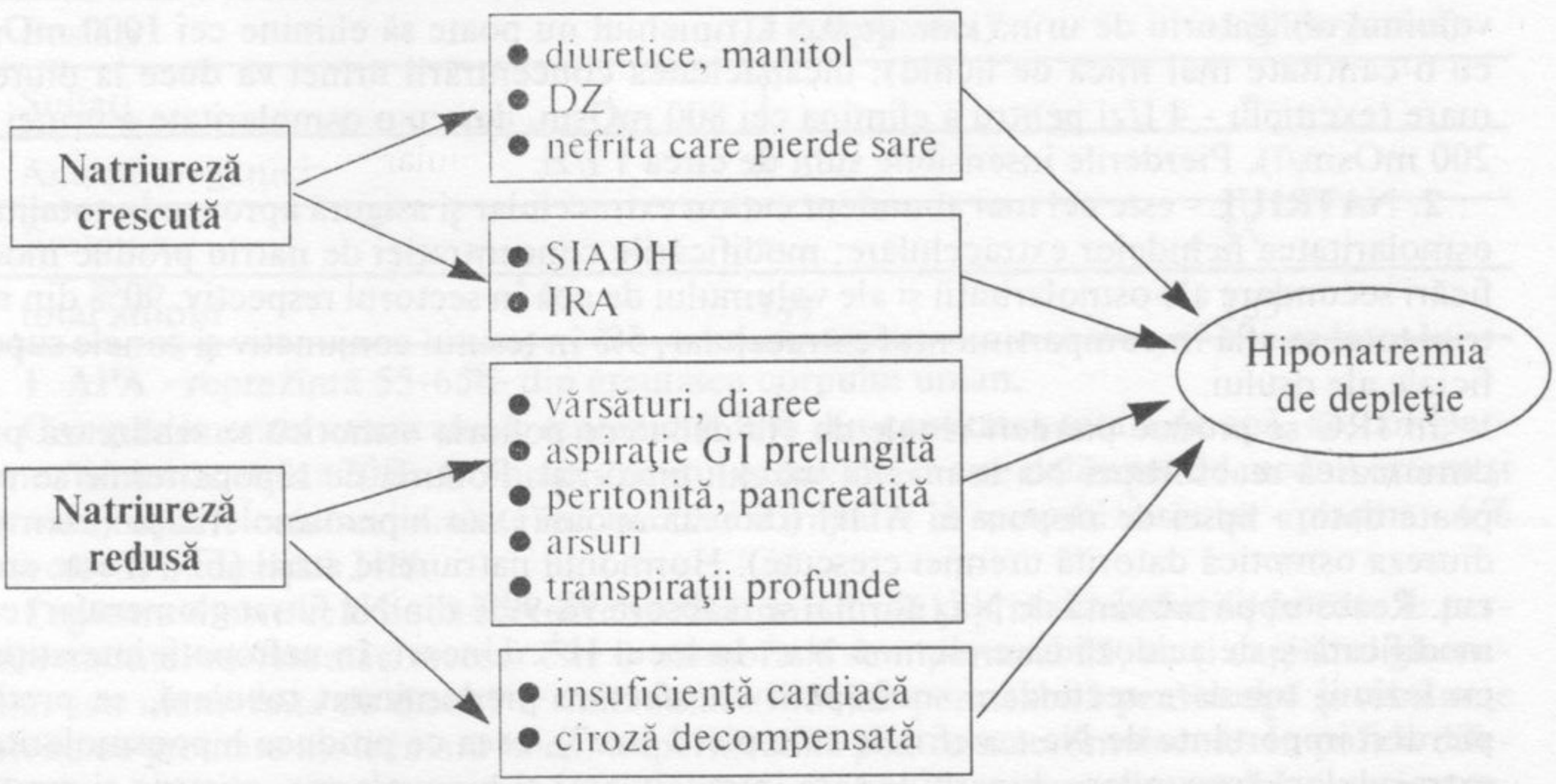
● La un bolnav cu **hiponatremie** şi **edeme,** nivelul natriurezei sugerează:

Na urinar < 20mEq/l	**Na urinar > 20mEq/l**
- sindrom nefrotic	- IRA
- ciroză hepatică	- IRC
- insuficienţă cardiacă	

● La un bolnav cu **hiponatremie** şi **volemie normală,** afecţiunile probabile sunt: deficitul de glucorticoizi, hipotiroidismul, depleţie potasică severă, stress, medicaţie antidiuretică, secreţie inadecvată de ADH.

3. POTASIUL - este cationul principal intracelular: chiar dacă celulele au permeabilitate scăzută pentru K, concentraţia intracelulară este menţinută de un sistem pump-leak în care "pierderea" de potasiu prin difuzie este contrabalansată de un "câştig" activ.

Na urinar şi hiponatremia



Există 3 mecanisme esenţiale de menţinere a kalemiei la valoarea normală de 3,5-4,5 mEq/l:

● Captarea sau pierderea de K din celule este dependentă de gradientul transmembranar; Na^+/K^+-ATP-aza este responsabilă de captarea activă a K de către celule şi aceasta este modelată de pH, concentraţia de bicarbonat extracelular, factori hormonali. Alcaloza metabolică, aldosteronul, catecolaminele, insulina stimulează depunerea K în ţesuturi. Acidoza, hipoxia, hiperhidratarea celulară, distrugerile tisulare cresc K din mediul extracelular.

● Epiteliul colonului are o anumită capacitate de secreţie a K care poate creşte când rinichiul este insuficient. Un sindrom diareic acut poate diminua hiperkalemia unui renal cronic!

● Mecanismele renale sunt esenţiale. Stimularea reabsorbţiei sau secreţiei tubulare a K de către tubi menţine balanţa potasică. IRC evoluează cu secreţie tubulară crescută de K, aldosteronul fiind puţin implicat în acest fenomen.

Kaliureza crescută în IRC se poate întâlni în următoarele situaţii:
- nefrite interstiţiale cu alterare secundară tubulară („nefrite care pierd K“);
- nefropatii tubulare primitive;
- poliuria din faza compensată a IRC;
- poliuria după ridicarea unui obstacol;
- folosirea salureticelor în doză mare.

Kaliureza scăzută nu apare decât într-o situaţie: oliguria. Aceasta are, de regulă, cauză extrarenală. Diureticele care "economisesc" potasiul, antialdosteronicele, teoretic contraindicate în IRC, au efect minor asupra kaliurezei.

Ca o concluzie privind corelaţia destul de precisă dintre nivelul diurezei şi nivelul kalemiei:
- oliguria evoluează cu hiperkalemie indiferent de etiologie (atenţie la hipovolemia cu IRA funcţională adăugată IRC sau cauzată de IRC prin vărsături etc.);
- poliuria expune la riscul hipokalemiei mai ales când se instalează brusc sau după o perioadă de oligurie.

● **Hiperkalemia** evoluează clinic cu bradicardie, aritmii, hipotensiune arterială, parestezii, confuzie mintală. Pe ECG unda T cu voltaj crescut, amplă, ascuţită, simetrică, interval PR alungit, complex QRS lărgit, unde P cu amplitudine scăzută, S profund cu aspect de bloc de ramură, fibrilaţie ventriculară cu stop cardiac în sistolă.

● **Hipokalemia** produce astenie cu hipotonie musculară până la paralizii flasce, diminuarea-abolirea reflexelor osteotendinoase, ileus paralitic, hipotensiune, aritmii, stop cardiac în diastolă. Pe ECG aplatizarea segmentului ST şi a undei T, apariţia undei U.

4. CALCIUL

Aportul zilnic de calciu este de 1000 mg. În porţiunea proximală a intestinului subţire se absorb 400 mg Ca în funcţie de concentraţia plasmatică a $1,25(OH)_2D_3$ (flux activ), iar în porţiunea distală a intestinului subţire se excretă sau se absorb alte 200 mg în funcţie de diferenţa concentraţiei calciului ionizat între lumenul digestiv şi plasmă. (flux pasiv). Aportul alimentar crescut de calciu produce hipercalcemie, care scade direct producţia renală de $1,25(OH)_2D_3$ şi indirect prin inhibarea PTH care stimulează secreţia de $1,25(OH)_2D_3$. Mişcările zilnice între os ca depozit esenţial şi lichidul extracelular sunt de circa 300 mg. În aceste migrări ale calciului sunt implicaţi:
- PTH; calcitonina;
- vitamina D;
- fosfatemia;
- echilibrul acidobazic.

a. PTH - creşte osteoliza osteocitară şi participă la reglarea calcemiei, crescând debitul calcic din os spre lichidul extracelular. În IRC există hipocalcemie (< 3,5mEq/l) şi hipocalciurie (< 100mg/24h).

● **Hipocalcemia** este un stimul pentru secreţia de PTH, cu apariţia hiperparatiroidismului secundar. La bolnavii cu IRC care evoluează de mai mulţi ani şi mai ales la hemodializaţii cronici se poate ajunge la o hiperplazie paratiroidiană în care secreţia crescută de PTH nu mai este corelată cu nivelul calcemiei (hiperparatiroidism terţiar).

● **Hipocalciuria** se datorează creşterii reabsorbţiei Ca la nivelul ansei Henle şi a tubului contort distal. Hiperparatiroidismul stimulează predominant resorbţia şi liza osoasă ducând la distrucţie osoasă progresivă.

● Excepţii de la regula "IRC = hipocalcemie + hipocalciurie" sunt:
- hiperparatiroidism;
- intoxicaţia cu vitamina D;
- sarcoidoza;
- mielom multiplu;
- alcaloza hipercalcemică;
- neoplasme cu metastaze osoase.

● **Hipervolemia** scade reabsorbţia Ca, **hipovolemia** creşte reabsorbţia Ca.

● Acidoza metabolică diminuă reabsorbţia calciu-sodiu dependentă în ramul ascendent al ansei Henle.

● Tiazidicele şi antialdosteronicele stimulează reabsorbţia Ca în tubul contort distal şi tubul colector.

b. Vitamina D activată - $1.25(OH)_2D_3$ acţionează sinergic cu PTH pentru reabsorbţia Ca în ramul ascendent al ansei Henle şi tubul contort distal. Are rol în formarea osoasă şi în reînnoirea unităţilor osoase, stimulând direct activitatea osteoblastelor şi, indirect, crescând absorbţia intestinală de Ca şi P necesare mineralizării.

Lipsa vitaminei D active prin reducerea parenchimului renal este cauza esenţială a hipocalcemiei din IRC; mecanismul este scăderea absorbţiei intestinale.

c. Calcitonina - inhibă resorbţia osoasă prin receptori specifici aflaţi pe osteoclaste. Are efect rapid, dar tranzitoriu. Din cauza acidozei metabolice, bolnavii cu IRC nu au, de regulă, manifestări spasmofilice deoarece fracţiunea ionizată a Ca rămâne normală. Raportul ionic de care depinde excitabilitatea musculară $Na^+K^+OH^-/Ca^{++}Mg^{++}H^+$ rămâne nemodificat.

Crizele de tetanie se pot produce în cazul încercării brutale de a reduce acidoza metabolică prin substanţe alcaline, mai ales în administrare parenterală.

Hipocalcemia este compensată prin creşterea concentraţiei de H^+ şi de Mg^{++}.

d. Hipermagnezemia - este constantă în IRC avansată. Corectarea brutală a acidozei dă crize epileptice corelate cu nivelul magnezemiei.

e. Hiperfosfatemia din IRC evoluează paralel cu diminuarea filtratului glomerular sub 30ml/min. Absenţa vitaminei D activate creşte absorbţia intestinală de fosfaţi.

Hiperfosfatemia şi hipocalcemia sunt stimulii secreţiei de PTH, având ca efect osteodistrofia renală din IRC.

5. CLORUL - urmează, de regulă, Na. Când întâlnim hipercloremie cu natremie normală, cauza este extrarenală. Hipercloremia apare în IRC de obicei datorită tulburărilor sintezei bicarbonaţilor, evoluând cu acidoză sistemică şi urini alcaline sau neutre.

6. ECHILIBRUL ACIDOBAZIC

Ca urmare a proceselor catabolice, producem zilnic 60-80 mEq ioni H^+ care trebuie fie eliminaţi imediat, fie tamponaţi şi eliminaţi ulterior. În IRC se produc următoarele modificări care au drept rezultat o acidoză metabolică compensată (pH sanguin 7,35-7,42) sau decompensată (pH sanguin <7,35):

- excreţia urinară de aciditate titrabilă este normală sau puţin scăzută;
- excreţia de amoniac este redusă la mai mult de jumătate; aceasta este explicaţia defectului de acidifiere urinară, în pofida acidozei plasmatice;
- există o scădere a pragului de reabsorbţie a bicarbonaţilor; uremicii au bicarbonaturie semnificativă cu bicarbonatemie normală.

Acidoza metabolică se însoţeşte de o depleţie potasică progresivă care poate favoriza excreţia încărcării acide, stimulând producţia de NH_4^+; bilanţul sodic se negativează prin diminuarea reabsorbţiei de Na în schimbul Na/H la nivelul tubului contort proximal. Hiperaldosteronismul secundar acestui bilanţ negativ de Na şi menţinerea aportului de Na la nivelul tubului contort distal sunt factori suplimentari ai stimulării secreţiei de H^+ în canalul colector. Acidoza metabolică va duce la completarea coloanei anionilor prin creşterea anionilor ficşi (fosfaţi, sulfaţi).

Cu aceste modificări adaptative, eliminarea H^+ nu este totală. Unul din sistemele tampon la care se recurge este cel osos (zilnic circa 20mEq H^+ sunt tamponaţi de Ca^{++} osos). Compensarea respiratorie este cea cu efect imediat. Afecţiunile bronhopulmonare

la uremici evoluează foarte grav tocmai prin modificările brutale şi severe ale echilibrului acidobazic. Acidoza metabolică are ca manifestare clinică respiraţia Küsmaul.

B. FUNCŢIA DE EXCREŢIE A PRODUŞILOR DE DEGRADARE AI METABOLISMULUI CELULAR ŞI A SUBSTANŢELOR STRĂINE

Rinichiul elimină substanţe rezultate în urma catabolismului: ureea provenind din metabolismul proteinelor, acidul uric din metabolismul purinelor, creatinina din creatina musculară, bilirubina şi alţi produşi finali din catabolismul hemoglobinei, substanţe acide, metaboliţi ai hormonilor. Substanţe mai mult sau mai puţin toxice, introduse accidental sau în scop terapeutic în organism, sunt eliminate de regulă renal şi/sau hepatic. În IRC această funcţie este deteriorată, cel mai frecvent paralel cu reducerea numărului de NFA. Pentru substanţele străine (mai ales medicamente) există tabele care indică doza şi orarul administrării în funcţie de severitatea IRC. În cele ce urmează ne vom referi la ceea ce este definit ca "sindrom de retenţie azotată", la acele substanţe toxice endogene pe care rinichiul le elimină cu dificultate din cauza reducerii masei de NFA.

1. Ureea

Asupra ureogenezei se poartă încă discuţii; este cert că îşi are sediul în ficat.

După ingestia a 3 g proteine, în urma catabolismului, se produce 1 g uree. Un regim alimentar cu 60-120 g proteine/zi produce 20-40 g uree care este eliminată urinar în 24 h. Este filtrată liber glomerular. Excreţia trebuie să fie egală cu producţia. În urina finală va fi eliminată 30-50% din ureea filtrată. Concentraţia plasmatică a ureei depinde de producţie, filtrat glomerular, debit urinar. Aportul proteic crescut produce uremie crescută. Insuficienţa hepatică scade uremia (atenţie la cifrele joase ale ureei în insuficienţa renală asociată cu insuficienţă hepatică).

Scăderea filtratului glomerular reduce iniţial excreţia, ceea ce creşte uremia până când debitul de uree filtrată este suficient pentru ca excreţia sa să fie egală cu producţia. Excreţia de uree rămâne neschimbată pe un număr redus de NFA cu preţul creşterii concentraţiei sale plasmatice.

La un debit urinar mare, reabsorbţia ureei în părţile distale ale nefronului este redusă, eliminându-se peste 60% din ureea filtrată glomerular, motiv pentru care, la efectuarea clearance-ului de uree este obligatorie o diureză peste 2 ml/minut. Scăderea diurezei sub 1ml/min scade şi secreţia ureei la mai puţin de 30% din cea filtrată glomerular. Variaţiile fracţiei de uree eliminată-extrasă din filtratul glomerular par a fi corelate cu o "cunoaştere" de către rinichi a rolului osmotic pe care îl joacă ureea. Variaţiile aportului protidic şi ale debitului urinar se însoţesc de variaţii ale concentraţiei sanguine. Nivelul uremiei nu poate fi utilizat ca indicator al debitului de filtrare glomerulară. Termenul de "uremie" pentru IRC în general sau chiar pentru IRC în stadiul final este incorect; uremie au şi indivizii sănătoşi.

Dintre substanţele care sunt reţinute în organism datorită reducerii numărului de NFA, ureea este cea mai puţin toxică. La valori peste 500 mg%, ureea este responsabilă doar de greaţă şi hipotermie (explicată prin tulburarea transportului activ al Na prin membrana celulară). Un individ normal care ingeră uree nu are alte simptome la acest nivel al uremiei. Animalele de experienţă mor la valori ale uremiei mai mari de 1300 mg%. Este greu de apreciat în ce măsură ureea, alte toxine sau tulburările hidroelectrolitice şi acidobazice sunt responsabile de tabloul clinic al IRC. Mijloacele actuale de epurare extrarenală au dovedit că valori constante ale ureei între 200-300 mg% permit supravieţuiri de peste 20 ani. Bolnavii vârstnici suportă mai greu valori crescute ale uremiei; de fapt suportă mai greu dezechilibrele hidroelectrolitice şi acido-bazice ce au produs sau însoţesc uremia.

Producţia crescută de uree (hipercatabolismul dintr-o afecţiune acută bronhopulmonară) şi scăderea debitului urinar (prin lipsa sau/şi imposibilitatea de aport lichidian) pot produce creşteri ale uremiei care, asociate diselectrolitemiilor, agravează tabloul clinic din IRC. Nu se poate face un paralelism între nivelul uremiei şi numărul de NFA decât dacă apreciem cele trei elemente pe care le-am menţionat. Exemplu: la un bolnav bine hidratat, cu uremie de 500 mg% şi creatininemie de 2 mg% sugerează hipercatabolismul proteic; o

uree sanguină de 100 mg% la o creatininemie de 8 mg% sugerează o hiperhidratare a bolnavului cu poliurie importantă, deci un bolnav la care tentativele noastre terapeutice sunt epuizate, nu pot îmbunătăţi mai mult starea funcţională renală de fond. Evident, exemplele se referă la IRC.

Dozarea ureei urinare ne oferă date semnificative asupra filtratului glomerular, a stării de hidratare a bolnavului, dar şi a capacităţii funcţionale a tubilor. După nivelul ureei urinare apreciem cantitatea de proteine pe care o putem recomanda bolnavului pe 24 ore. La o uree urinară de 15 g/24 h, raţia de proteine va fi de 45 g/24 h (3 x 15 g).

2. Toxinele uremice

Anglosaxonii determină în locul ureei, azotul total neproteic care este format, în proporţii egale, din uree şi azot rezidual. Ca **toxine uremice** sunt etichetate:

- ureea;
- poliaminele;
- guanidinele;
- moleculele cu greutate mijlocie;
- PTH.

Sub numele de **"pseudotoxine uremice"** sunt incluse:

- creatinina;
- produşii metabolismului acizilor nucleici (acid uric, nucleotide, derivaţi de piridină);
- aminoacizi şi dipeptine;
- amine alifatice;
- indoli;
- fenoli;
- derivaţi carbohidraţi (mioinozitol, manitol, sorbitol, aldoze, aldonolactone);
- acidul oxalic;
- acizi organici (succinic, adipic, pimelic etc.);
- polipeptide;
- proteine (beta 2-microglobulina, lizozim-proteaze, ribonucleaze).

Discuţiile asupra rolului toxic al uneia sau alteia din aceste substanţe continuă; ele au început după ce s-a dovedit că bolnavii care făceau hemodializă de mai mulţi ani prezentau fenomene de polinevrită, iar cei ce făceau dializă peritoneală nu prezentau această complicaţie a "uremiei depăşite". Creşterea numărului de ore de hemodializă efectuate săptămânal sau folosirea unei membrane de dializă cu porozitate mai mare au fost două "artificii tehnice" care au dus la apariţia polinevritei uremice, ceea ce a sugerat teoria toxinelor cu greutate moleculară medie (ureea având G=60, creatinina=113; moleculele mijlocii au fost etichetate cele cu G=300 - 2000 daltoni).

- **poliaminele:** au concentraţie intracelulară mai mare de 2-3 ori decât cea extracelulară; ficatul participă, alături de rinichi, la homeostazia poliaminelor. Cele implicate în IRC sunt: spermina, spermidina.

- **guanidinele:** baze organice puternice, rezultate ale ureogenezei; producţia lor poate creşte în IRC prin conversia creatininei în metilguanidină.

- **moleculele mijlocii**: neidentificate biologic. Iniţial s-au cercetat pierderile prin membrana de dializă a vitaminei B_{12} (G = 1325) ca indicator al unor substanţe cu G > ureea şi creatinina, posibil responsabile de neurotoxicitatea unei hemodialize ineficiente (aceasta nu sugerează administrarea obligatorie a vitaminei B_{12} la hemodializaţi). Astăzi se consideră că aceste molecule ar avea G cuprinsă între 300-2000 daltoni.

- **PTH:** suspectat de toxină uremică în IRC după 1977. Există un paralelism între PTH, concentraţia cerebrală a calciului şi anormalităţile EEG în IRC. Creşte fragilitatea osmotică a hematiilor, inhibă eritropoieza, predispune la mielofibroză, deprimă fosforilarea oxidativă, produce modificări mitocondriale, alterează conţinutul calcic al miocardului, alterează permeabilitatea celulară, exagerează producţia AMP, produce calcificări tisulare, creşte catabolismul proteic etc.

	UREE	POLIAMINE	GUANIDINE	MOLECULE MIJLOCII	PTH
Identitate biochimică	cunoscută	cunoscută	cunoscută	necunoscută	cunoscută
Concentrație sanguină în IRC	crescută	crescută	controversată	crescută	crescută
Relația cu tabloul clinic al IRC	marginală	posibilă	nedovedită	nedovedită	definită
Efectul reducerii nivelului seric	bun	netestat	netestat	controversat	bun
Toxicitate experimentală	cardiacă; metabolică; agregare plachetară.	transport glucoză; creștere celulară; adenilat Na/K-ATP-aza; eritropoieză.	fosforilare oxidativă; sinteză ADN; eritropoieză; neurologică.	captare glucoză; proliferare limfocite; sinteza Hb.	neurologică; cardiacă; eritropoieză; musculo-scheletică.

3. Acidul uric

Produs final de degradare a purinelor; forma circulantă (98%) este uratul de sodiu deoarece pK-ul acidului uric este de 5,75.

Producția/zi = 600-800 mg: 1/3 este excretat biliar și intestinal după uricoliza produsă de bacteriile din colon; 2/3 eliminate urinar. Filtrare 8000 mg/24 h; eliminare 500-800 mg/24h; deci 8% se elimină și 92% este reabsorbit tubular. Uricemia (uratemia) depinde de:

- producție: mai ales în hemopatii, aport crescut de purine;
- debitul FG: diminuarea FG scade uricozuria; urmează hiperuricemie, apoi creștere a uricozuriei (asemănător modificărilor uremiei);
- starea volumului extracelular: scăderea volemiei crește reabsorbția tubulară de urat urmată de hiperuricemie care crește uricozuria. Creșterea volemiei scade reabsorbția tubulară, cu uricozurie crescută.

4. Creatinina

Produs al degradării neenzimatice a creatinei și fosfatcreatinei din mușchi, reprezintă elementul esențial în IRC pentru determinarea numărului de NFA, gradului de severitate al IRC, mărimii filtratului glomerular.

Este liber filtrată, suferind un proces moderat de secreție tubulară chiar la individul normal. Teoretic, excreția de creatinină este egală cu producția, fără a depinde de conținutul în proteine al regimului dietetic. Cu toate acestea, nivelul creatininei scade cu până la 15% când dieta nu conține creatină. Vârstnicii au o creatininurie mai mică probabil datorită reducerii masei musculare, dar și a filtratului glomerular. Creatininuria începe să scadă semnificativ când creatininemia depășește 6 mg%. Uneori scăderea masei musculare, dieta săracă pot justifica în această situație diminuarea creatininuriei.

Scăderea creatininuriei (studii efectuate cu C14 creatinina) în IRC duce la un proces de degradare extrarenală a creatininei (C14 a fost găsit în sarcozinoză, n-metilhidantoină, creatină, CO_2). Acest proces de degradare extrarenală a creatininei apare doar la o creatininemie care depășește 6 mg% și nu a fost observat la indivizii normali. Unul din factorii care degradează creatinina este flora intestinală; creatinina poate fi reciclată în creatină. Rolul acestei degradări intestinale este discutabil; administrarea orală de antibiotice nu a

modificat creatina, creatinina, creatininuria. Procesul de degradare a creatininei face imposibilă o corelaţie între nivelul masei musculare şi creatininemia la uremicii cronici. În acelaşi timp, o scădere semnificativă a creatininemiei la un dializat cronic nu poate fi considerată un semn de dializă hipercorectă, ci rezultat al degradării masei musculare. În plus, la renalul cronic, fracţia secretată de tubul contort proximal creşte mult; nivelul creatininemiei nu mai poate fi folosit ca indicator al nivelului filtratului glomerular. **În IRC, pentru o determinare corectă a FG se foloseşte inulina (polimer al fructozei) care este ultrafiltrabilă ca ureea şi creatinina, dar nu este reabsorbabilă ca ureea şi nici secretată ca creatinina.**

C. FUNCŢIA DE REGLARE A PRESIUNII ARTERIALE

Rinichiul controlează volumul plasmatic şi volumul extracelular, ajustând excreţia de sodiu la aport. Presiunea arterială este dependentă de: forţa de contracţie a ventriculului stâng, elasticitatea vaselor mari şi rezistenţa periferică.

1. Forţa de contracţie a ventriculului stâng

Pentru a discuta despre forţa de contracţie a ventriculului stâng (VS), trebuie să amintim că aceste trei elemente care "produc" presiunea arterială se referă la o anumită volemie. Fracţia de ejecţie a VS este singura "volum dependentă". Creşterea volemiei pentru un VS normal duce la creşterea presiunii arteriale. Aceasta este cea mai frecventă cauză a HTA la bolnavii cu IRC (90%). În stadiile incipiente ale IRC, bilanţul hidrosodat pozitiv produce HTA doar în cazul unui regim hipersodat sau al acutizării afecţiunii cauzale (de regulă o glomerulopatie cu oligurie). Pe măsură ce numărul NFA scade, incapacitatea rinichiului de a elimina sodiul şi apa este evidentă. HTA volum-dependentă este regula în IRC decompensată (70-80% din bolnavi).

Absenţa HTA la un renal cronic decompensat poate sugera:

- aport hidrosodat adaptat diurezei/natriurezei;
- boala iniţială este sindromul nefrotic, o nefropatie interstiţială sau rinichi polichistic;
- instalarea insuficienţei ventriculare stângi sau a insuficienţei cardiace globale.

Forţa de contracţie a VS scade în IRC prin mecanisme diverse la care concură toxinele uremice, pseudotoxinele uremice, anemia, calcificările miocardice şi vasculare etc.

2. Elasticitatea vaselor mari

Elasticitatea vaselor mari este cu siguranţă diminuată la vârstnici. Procesul de "ateromatoză accelerată" este mai evident la bolnavii cu IRC a căror afecţiune iniţială a evoluat lent, mai mulţi ani, chiar decenii până la producerea sclerozei renale.

3. Rezistenţa periferică

Rezistenţa periferică este crescută prin hipersecreţie de renină, având drept rezultat o HTA cu valori mari, cu răspuns adesea nesemnificativ la diminuarea volemiei prin hemodializă. Terapia antihipertensivă dă rezultate modeste la doze apropiate de cele toxice. Această HTA renin-dependentă este întâlnită la 10% din bolnavii uremici hipertensivi. De obicei apare în stadiile precoce ale IRC şi evoluează malign, impunând nefrectomia bilaterală (normalizare a valorilor TA la 90% din bolnavi) şi supravieţuirea bolnavului prin mijloace de epurare extrarenală sau transplant.

D. FUNCŢIA ENDOCRINĂ

1. Rinichiul produce metabolitul activ al vitaminei D = $1,25(OH)_2D_3$ - hormon care controlează absorbţia digestivă a calciului şi modularea metabolismului osos.
2. Eritropoietina este o glicoproteină care reglează eritropoieza.
3. Secreţia de renină.

E. RĂSUNETUL METABOLIC AL IRC

1. Metabolismul glucidelor

Intoleranţa la glucide este prezentă la mai mult de jumătate din bolnavi. Este caracterizată prin scăderea toleranţei la glucide, hiperinsulinemie, hiperglucagonemie. Alterarea răspunsului tisular la aceşti hormoni, corelată cu nivelul lor sanguin crescut, explică de ce aceşti bolnavi fac hipo sau hiperglicemii mai uşor decât indivizii normali.

a. Insulina

În IRC întâlnim valori crescute ale insulinemiei, dar şi ale peptidului C şi proinsulinei prin:
- reducerea excreţiei renale de insulină;
- scăderea clearance-ului metabolic al insulinei;
- activarea celulelor beta pancreatice.

La testul hiperglicemiei provocate se observă o hiperinsulinemie persistentă după cele 2 ore. Rezistenţa periferică la insulină este demonstrată de rapida normalizare a glicemiei, ca şi de diminuarea răspunsului hipoglicemic la administrarea de insulină. Toxinele uremice acţionează pe receptorii celulari ai insulinei, scăzându-i acţiunea periferică.

b. Glucagonul

Nivelul sanguin este crescut prin reducerea degradării renale, ceea ce contribuie la apariţia intoleranţei la glucoză în uremie. Absenţa receptorilor de "reglare joasă" în prezenţa hiperglucagonemiei poate fi explicată prin rezistenţa celulară la glucagon. La diabeticii insulinodependenţi cu IRC este frecventă hipoglicemia spontană. Rinichiul normal produce circa jumătate din glucoza rezultată prin gluconeogeneză. Pierderea glicogenului prin denutriţie şi scăderea gluconeogenezei, secundară reducerii numărului de NFA pot explica apariţia acestor crize "spontane" de hipoglicemie.

2. Metabolismul protidic

În IRC scade toleranţa pentru proteine. Aparent se poate menţine un echilibru azotat cu o cantitate mai mică de 20 g proteine care conţin aminoacizi esenţiali. Această aparenţă se datorează ameliorării stării generale a bolnavului prin diminuarea intoxicaţiei uremice cu preţul pierderii masei musculare, a steatozei hepatice, a modificărilor calitative şi cantitative enzimatice şi hormonale, ceea ce are ca rezultat degradarea biologică ireversibilă după 6 luni-2 ani de menţinere a unui aport proteic redus. IRC evoluează cu tulburări ale conţinutului intracelular de aminoacizi şi cu scăderea albuminei şi a altor proteine serice.

3. Tulburările metabolismului lipidic

IRC evoluează cu hipertrigliceridemie, creşterea VLDL-TG, VLDL-colesterol şi scăderea HDL-colesterol. Nu există o corelaţie între severitatea IRC, boala cauzală, vârsta, sexul bolnavului şi alterările metabolismului lipidic, dar ele pot fi o explicaţie - alături de depozitele calcice - pentru ateromatoza exagerată a bolnavilor cu IRC. Ca o particularitate, menţionăm că relaţia "ateroscleroză - fumat", atât de discutată la indivizii normali, este extrem de evidentă la renalii cronici.

Cauzele hiperlipoproteinemiei din IRC sunt incomplet elucidate. Ele s-ar datora:
- scăderii concentraţiei lipoproteinlipazei şi lipazei hepatice;
- scăderii cantităţii de lipoproteinlipază pe suprafaţa endotelială a ţesuturilor extrahepatice;
- modificării raportului activatori/inhibitori ai lipoproteinlipazei;
- excesului de aport lipidic pentru completarea raţiei calorice (dar scăderea aportului menţine anormalităţile lipidice!);
- hiperproducţiei de trigliceride la cei ce primesc androgeni;
- hiperinsulinemiei.

V. RĂSUNETUL VISCERAL AL IRC

A. TUBUL DIGESTIV ÎN IRC

1. Cavitatea bucală, faringe, esofag

Halenă uremică, gust metalic, jenă în masticaţie şi deglutiţie; limba cu depozite brun negricios şi margini franjurate (limba prăjită, limba de papagal); posibile ulceraţii, stomatită, parotidită (prin suprainfecţie bacteriană). Infecţiile esofagului - rare - au etiologie virală sau fungică şi apar mai des la bolnavii supuşi tratamentului imunodepresor.

2. Stomac şi duoden

Gastroduodenita hemoragică este frecventă în predializă şi se datoreşte retrodifuziei ureei şi refluxului biliar.

Tulburările de motilitate - inclusiv gastropareza - se datoresc neuropatiei uremice (şi eventualei neuropatii diabetice), explicând anorexia, greaţa, vărsăturile.

Hipoclorhidria - frecventă în predializă - este secundară atrofiei mucoasei gastrice şi formării de amoniu în urma retrodifuziei de uree.

La dializaţi, **hiperaciditatea şi boala ulceroasă** au o incidenţă de 25%, fiind asociate cu hipergastrinemia (secundară unui clearance redus, nu hipersecreţiei). În predializă datele privind incidenţa bolii ulceroase sunt contradictorii: radiologic nişa este evidenţiată cu o incidenţă identică celei din populaţia obişnuită. Diagnosticul radiologic este dificil din cauza îngroşării pliurilor de mucoasă. Inhibitorii H_2 se administrează de rutină în prezenţa unui sindrom ulceros, chiar dacă ulcerul nu este evidenţiat radiologic sau endoscopic. Biopsia de mucoasă gastrică poate pune în evidenţă amiloid (corelat cu creşterea β_2M).

Leziunile angiodisplazice frecvente explică hemoragiile gastro-intestinale. Sângerările sunt mai frecvente la cei ce iau AINS, cortizon, la dializaţi. La individul normal pierderile sanguine nu depăşesc 1ml/zi; uremicul cronic pierde >10 ml/zi.

3. Intestinul subţire

În predializă - edem, hemoragie, ulceraţii având ca expresie clinică balonarea, sângerările, ileusul paralitic. La cei dializaţi - reducere a înălţimii vilozităţilor, modificări inflamatorii. Nu se constată tulburări de echipament enzimatic sau de malabsorbţie (test la D- xiloză normal). Modificările dispar după administrare de vitamina D activă.

În funcţie de nefropatia de fond, se pot produce manifestări de **angor abdominal**.

"Peritonita" uremicului cedează la tratamentul prin dializă; este corelată cu neuropatia uremică. **Amiloidoza** poate fi responsabilă de melenă, diaree.

Tulburările de absorbţie a grăsimilor pot fi secundare suprapopulării bacteriene, dar sunt mai curând atribuite leziunilor pancreatice.

4. Intestinul gros

Predializă - **modificări pseudomembranoase şi ulcerative (colita uremică)**. La cei dializaţi - ulceraţii bine circumscrise; dacă există pe colonul ascendent, pot mima o apendicită acută. Tulburările de tranzit sunt, de regulă, secundare administrării de fier, antiacide sau creşterii peptidului inhibitor intestinal. Sângerările posibile, dar rare, sunt secundare leziunilor de **angiodisplazie** care cresc ca frecvenţă cu vârsta în dializă. Administrarea de estrogen şi progesteron scade riscul acestor sângerări.

Diverticuloza este prezentă la peste 80% din bolnavii cu polichistoză renală; se poate complica cu diverticulită, abcese, perforaţie a colonului. Administrarea de cortizon predispune şi poate sugera simptomele unei perforaţii.

5. Ficatul

Disfuncţionalitatea hepatică este corelată cu hepatita virală, hipervolemia, toxicitatea medicamentoasă, hipoxia, tulburările metabolice, pierderile de aminoacizi şi vitamine prin membrana dializantă. Hepatomegalia se datoreşte proliferării reticulului endoplasmic, creşterii lipidelor citoplasmatice, hipertrofiei aparatului Golgi.

Ficatul uremic este mult mai sensibil la drogurile hepatotoxice şi depozitează fier, aluminiu, silicon. **Sideroza hepatică** se datoreşte transfuziilor repetate şi terapiei marţiale excesive. Depunerile hepatice de silicon provenit din materialele de dializă pot provoca o inflamaţie lentă, progresivă, cu leziuni fibroase.

Captarea hepatică a glucozei este redusă datorită rezistenţei la insulină a hepatocitelor; gluconeogeneza hepatică este crescută; glicoliza este scăzută. Scăderea sintezei proteice - mai ales de albumine - dispare după iniţierea HD. Producţia hepatică de TGL şi LDL este crescută (HLP). Reducerea activităţii LP lipazei concentraţia creşte TGL.

Markerii virali ai hepatitei B şi C sunt mult mai frecvenţi la dializaţi decât în populaţia obişnuită datorită tratamentelor injectabile, transfuziilor etc. Frecvent, hepatita virală acută are o evoluţie anictерică, subclinică.

6. Pancreasul exocrin

Leziuni: proliferare a ducturilor, metaplazie, ectazie, fibroză de intensitate paralelă cu durata IRC şi a terapiei prin HD. Leziunile sunt corelate cu PTH crescut, TGL crescut, Ca crescut, colecistochinina crescută, secretina crescută, terapia cu glucocorticoizi şi azatioprină, ischemia mezenterică.

HPTH determină hipercalcemie, rezultatul fiind accelerarea conversiei tripsinogenului în tripsină, cu autodigestia pancreasului.

Hepatita virală - frecventă - poate produce pancreatită. Amilazemia moderat crescută este secundară scăderii filtrării și degradării tubulare a amilazei (G = 50 000); nu depășește (secundar uremiei) de 3 ori valoarea normală. Lipaza are același comportament. Se preferă raportul amilază sau lipază/Cl creatinină pentru a pune diagnosticul de pancreatită. IRC terminală prezintă un grad variabil de insuficiență pancreatică secundară hiperPTH, amiloidozei, acidozei cronice, glucagonului crescut, somatostatinei crescute. Secreția scăzută de bicarbonați se normalizează după începerea dializei.

7. Ascite nefrogene

Diagnostic de excludere: datorate hipervolemiei, hipertensiunii portale în BPR, hipoproteinemiei.

8. Infarct intestinal acut (IIA)

Destul de frecvent la dializați (statistici în care IIA a dat până la 10% din decesele hemodializaților): poate fi precedat de angor abdominal.

Cauze posibile: debit cardiac scăzut, aritmii, medicamente care determină vasospasm mezenteric (digoxin, propranolol), HTA, dar și hTA, administrarea intrarectală de Kayexalat și sorbitol (cel mai toxic).

B. MODIFICĂRI CUTANATE ÎN IRC

1. Xerosis

Uscăciunea tegumentelor este regulă în IRC și se datorează tulburărilor de keratinizare prin defect de inducere a descuamării, la care contribuie HPTH. Este certă disfuncția glandelor sudoripare și defectul de metabolizare a vitaminei A, deoarece proteina fixatoare de retinol este crescută, ca și concentrația sanguină de vitamina A. Se adaugă deficitul receptorilor cutanați pentru vitamina A, ca și deficitul de pătrundere în celulă al acesteia. Pielea scalpului este deseori sediul unei descuamări psoriazice.

Xerosis-ul precede dializa și nu dispare după inițierea dializei.

2. Pruritul

Apare la mai mult de jumătate din uremici - de regulă diminuă/dispare după dializă, dar în 10% din cazuri se accentuează. La mulți bolnavi este un prurit sine materia. Nu există leziuni cutanate. Cauza este **hiperparatiroidismul** cu depunerea de calciu, P, Mg în piele. Paratiroidectomia duce la dispariția pruritului, ca și băile de dializă hipocalcemice. Drept cauze ale acestui prurit sine materia mai sunt luate în discuție hipervitaminoza A, nevrita uremică, proliferarea mastocitelor, hiperserotoninemia și hiperhistaminemia dializaților.

Alteori pruritul apare pe fondul unor leziuni cutanate - keratoza foliculară, onicodistrofia, hiperkeratoza plantară, chiciura uremicilor (cristale de uree care apar, de regulă, la cei ce au uremie peste 500 mg%), uremide (depozite subcutanate din calciu). Leziunile de grataj însoțesc pruritul și îl accentuează. Suprainfecția și lichenificarea acestor leziuni este frecventă.

Pentru **terapia** pruritului s-au încercat mixturi emoliente, colestiramina, expunerea la ultraviolete, antihistaminice, dieta hipoproteică, alcool i.v., nicergolină. Efect cert au paratiroidectomia subtotală și lidocaina i.v. (efectul este evident doar pe durata perfuziei).

3. Anormalități pigmentare

Paloarea pielii a fost pusă pe seama vasoconstricției, dar în IRC există vasodilatație periferică. Coloratia cenușiu-murdar se datorește acumulării de urocromi și carotenoizi într-o piele palidă datorită anemiei. Această tentă pseudoaddisoniană este mai frecvent întâlnită la bolnavii cu IRC de cursă lungă - exemplu: în nefropatiile interstițiale - și mai puțin în glomerulopatiile cronice, a căror evoluție spre IRC este mai rapidă. Hiperpigmentarea brună difuză este întâlnită la un sfert din bolnavi și se datorește concentrării sanguine crescute de MSH cu creșterea melanogenezei (MSH este slab dializabil și concentrația sa sanguină crește paralel cu nivelul creatininemiei). Calcificările cutanate sunt un indicator al HPTH.

La un număr redus de bolnavi apar leziuni buloase pe suprafețele expuse la soare, asemănătoare celor din porfiria cutanea tarda, constituind așa numita **dermatită buloasă** a hemodializaților. În IRC se produce o inhibare a uroporfirinogen-decarboxilazei care

influenţează sinteza hepatică de porfirină, ceea ce duce la supraproducţia de precursori ai hemului - porfirine fotoactive, care au şi un clearance renal redus - cu depozitarea acestor uroporfirine în ţesuturi, iar depozitele de fier le cresc activitatea fotodinamică. Hemodializa nu poate elimina aceste pofirine deoarece sunt transportate pe proteine. Nu există o corelaţie între nivelul sanguin al acestor porfirine şi apariţia leziunilor cutanate. Dermatoza buloasă a hemodializaţilor are acelaşi tip de leziuni, dar are nivel sanguin normal al porfirinelor - s-ar dătora sensibilizării la unele substanţe chimice din tubulatura setului de dializă (nu apare în CAPD!). Furosemidul este responsabil de leziuni identice care dispar la întreruperea tratamentului. Terapia leziunilor buloase se face prin flebotomii repetate (riscante pentru un bolnav oricum anemic) sau, mai bine, prin iniţierea terapiei cu eritopoietină; ambele opţiuni terapeutice scad rezervele de fier. Leziunile keratozice pot fi sediul unei transformări neoplazice (carcinom cu celule scuamoase, carcinom bazocelular - care au tendinţă rapidă la ulceraţie şi metastazare).

4. Fanere

- Pierderea părului de pe antebraţe, picioare, rareori alopecie a scalpului; părul este subţire, uscat, strălucitor; uneori decolorare cu modificări de tricoclasia şi tricorexi nodosa; firul de păr are diametru variabil, cu anormalităţi cuticulare.
- Unghiile pot prezenta benzi duble albe transversale - striurile Muercke - sau o singură linie trasversală - linii Mees, hemoragii subunghiale. Caracteristică pentru IRC este unghia "jumătate-jumătate", care are o coloraţie roşie-roz-brună a porţiunii distale a patului unghial, net demarcată de restul patului unghial; dacă apăsăm această zonă, coloraţia nu dispare complet (capilarele din această zonă sunt mai numeroase şi au peretele îngroşat); incidenţă 10-35%; apare din predializă. Unghiile pot prezenta şi modificări de onicodistrofie, onicoliză.
- Necroza pielii se produce prin deficit de proteine anticoagulante, activare repetitivă a complementului, expunere la endotoxine, HPTH cu calcificări vasculare şi leziuni vasculare.
- Pseudosarcom Kaposi - papule-noduli violacee dezvoltate în apropiere de fistule sau shunturi, proliferare de fibroblaste, elemente mitotice, excrescenţe vasculare - este relativ frecvent la bolnavii dializaţi

C. COMPLICAŢII PULMONARE ALE UREMIEI

Pentru un aparat aflat în contact direct cu aerul - deci cu germeni -, aparat care încearcă să compenseze deficitul renal de eliminare a excesului de ioni de H la un bolnav tarat imun, deseori malnutrit, afectarea pulmonară clinic evidentă este, totuşi, neaşteptat de rară.

1. Plămânul uremic

Termen utilizat iniţial de radiologi pentru a defini creşterea densităţii perihilare şi interstiţiale pulmonare; este rezultatul participării cardiace şi pulmonare, în proporţii variabile, la producerea edemului pulmonar cronic. Pe lângă fenomenele de IVS şi fibroză pulmonară se adaugă tendinţa permanentă de extravazare capilară datorită hiperosmolarităţii din capilarele pulmonare (care conţin un fluid alveolar bogat în proteine), pereţilor alveolari edemaţiaţi, ectaziei limfatice, distrugerii pneumocitelor. Uneori - în SN - pe lângă creşterea presiunii hidrostatice, se adaugă scăderea presiunii oncotice. Uremia nu creşte per se permeabilitatea capilarelor.

2. Pneumonita uremică

Este forma severă a edemului pulmonar cronic uremic, produsă prin membrane hialine bogate în fibrină, însoţită de hemoragii intraalveolare. Este deseori confundată cu pneumonia bacteriană sau cu bronhopneumonia.

3. Pleurita (pleurezia) uremică

Incidenţă 20%; diagnostic de excludere. Are clinica oricărei pleurite; lipseşte durerea! Lichidul nu are leucocite, glucoza este normală, pH-ul este peste 7,3, culturi sterile.

4. Modificări cronice

Fibroză interstiţială şi pleurală, arterioloscleroză pulmonară, trombembolism, calcificări - îngroşare a membranei bazale alveolocapilare, cu fragmentări segmentare.

5. Infecţii

Cauză frecventă de deces mai ales în IRA. Cauze ale incidenţei crescute - scăderea imunităţii mediate celular, supresia producerii de anticorpi, limfocitopenia periferică.

D. COMPLICAŢIILE CARDIOVASCULARE ÎN UREMIE ŞI LA DIALIZAŢI

Sunt frecvente în IRC şi reprezintă cauza majoră de deces. Factorii care contribuie la morbiditatea şi mortalitatea crescută prin boli cardiovasculare sunt:

- HTA, primară sau secundară; participă la progresia ATS, prin tulburări ale metabolismului lipidic;
- Anemia — prin DC crescut;
- Fistula arterio-venoasă — prin creşterea întoarcerii venoase;
- Retenţia hidrosalină cronică;
- Pericardita, endocardita;
- Tulburările de metabolism lipidic şi glucidic — prin accelerarea ATS;
- HPTH secundar — prin creşterea raportului Ca/P —cu calcificări vasculare şi cardiace;
- Dezechilibrele hidroelectrolitice şi acido-bazice din timpul dializei pot duce la aritmii;
- HD este considerată factor aterogenic.

1. Pericardita

a. Incidenţă

- înainte de iniţierea dializei: 15- 40% (a scăzut în ultimii ani datorită iniţierii precoce a dializei);
- la dializaţi: aproximativ 30%.

b. Anatomie patologică

(1) pericardita acută

- exsudat fibrinos;
- îngroşarea foiţelor pericardului;
- exsudat seros/serosanguinolent/hemoragic.

(2) pericardita subacută constrictivă

- inflamaţie activă;
- formarea de fibrină;
- vascularizaţia foiţelor pericardului;
- fibroză.

(3) pericardita cronică - fibroză şi aderenţe între cele 2 foiţe ale pericardului.

Există anumite diferenţe între pericardita acută dinaintea iniţierii dializei şi cea a dializaţilor cronic, în sensul că la dializaţi lichidul pericardic are tendinţă de a fi hemoragic, iar la cei nedializaţi poate exista exsudat în cantitate mare.

c. Clinic - în predializă

- dureri precordiale;
- frecătură pericardică;
- febră;
- stare confuzională;
- cardiomegalie;
- deteriorare inexplicabilă a funcţiei renale.

La nedializaţi, simptomatologia este mai puţin severă şi tamponada pericardică apare mai rar.

d. Diagnostic pozitiv

- radiografie pulmonară - cardiomegalie fără stază pulmonară;
- ecocardiograma permite diagnosticul de certitudine.

e. Etiologie- la nedializaţi apare secundar anomaliilor biochimice din uremie; iniţierea dializei duce la vindecarea pericarditei

f. Complicaţii

(1) acute

- tamponada pericardică (prin acumulare rapidă de lichid intrapericardic) - urgenţă vitală; clinic şi paraclinic: semne de IC dreaptă rapid dezvoltate, cardiomegalie fără stază pulmonară, puls paradoxal, modificări tipice ecocardiografice;
- aritmii cardiace, în special supraventriculare ;
- miocardită acută de însoţire.

(2) cronice - pericardita cronică constrictivă.

2. Disfuncţie ventriculară stângă

a. Etiologie

Factorii care contribuie la disfuncţia miocardică:

- anemia severă;
- fistula arterio-venoasă;
- supraîncărcarea volemică (HTA volum dependentă).

Toate cresc debitul cardiac şi munca inimii.

- HPTH secundar - calcificări miocardice şi ale sistemului de conducere, producând ischemie miocardică, aritmii, blocuri;
- pericardita prin efectul restrictiv cu/fără miocardită de involuţie;
- alterările metabolismului lipidic şi glucidic, care produc ATS şi, în final, BCI;
- uremia are efect depresor cardiac (prin toxinele uremice: molecule medii, fenoli, microelemente, PTH);
- tulburări hidroelectrolitice care produc aritmii cardiace.

b. Tratament

(1) Principala măsură: control adecvat al volumului extracelular prin dietă hiposodată, diuretice de ansă, dializă cu UF. La pacienţii cu hipotensiune, care nu suportă UF din hemodializă, se face trecerea pe CAPD. Hemodializa are un efect benefic asupra funcţiei ventriculului stîng, în special hemodializa cu bicarbonat.

(2) Controlul HTA prin:

- reducerea volumului extracelular;
- medicaţie antihipertensivă;
- nefrectomie bilaterală (în cazurile refractare).

(3) Când IVS se datorează IMA este preferabil să se treacă pe dializă peritoneală sau să se amîne hemodializa cel puţin 24 de ore.

(4) Corecţia anemiei.

(5) Corecţia debitului cardiac crescut: reducerea sau închiderea fistulei, cînd este cazul.

(6) Tratamentul HPTH secundar (chelatori de fosfaţi sau paratiroidectomie).

(7) Tonicardicele digitalice au indicaţie redusă: IVS + aritmii supraventriculare sau cînd simptomatologia de ICC persistă, în ciuda corecţiei celorlalţi factori. Doze: încărcarea cu 0,25 mg la 6 ore până la 7,5 mg sau 0,25 mg/zi, 10 zile; întreţinere 0,125 mg la 2 zile (eventual monitorizarea digoxemiei). Prazosinul, hidralazina pot reduce postsarcina, cu efecte benefice în ICC.

E. TULBURĂRI NEUROLOGICE ŞI PSIHICE ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ

1. Cerebrale

a. Encefalopatia uremică - sindrom nespecific de tulburare a funcţiei psihomotorii, conştienţei, vorbirii, percepţiei, memoriei, emoţiei. Clinic este asemănătoare altor encefalopatii toxice sau metabolice; tabloul clinic poate fi modificat de prezenţa acidozei, hipoxiei, hipo sau hiperosmolarităţii etc.

b. Clinic

Manifestările clinice sunt nespecifice, variind de la tulburări uşoare de vorbire şi tremor până la comă şi moarte. Clinica nu se corelează cu tulburările biochimice sau gradul uremiei, ci cu rapiditatea instalării insuficienţei renale; de aceea manifestările sunt mai pronunţate în IRA. Simptomatologia diminuă mult prin dializă şi dispare după transplant.

- iniţial: tulburări ale funcţiei mentale, iritabilitate, dificultăţi de concentrare, oboseală, insomnie, apatie; iniţial sunt episodice, ulterior continue
- pe măsura agravării uremiei, primele simptome se agravează şi apar altele noi:

- dizartrie;
- flapping tremor (asterixis) la membre, faţă: mişcări neregulate, iniţial numai în timpul mişcărilor active, ulterior apărând spontan, rapide, de amplitudine mare. **EMG:** absenţa periodică a activităţii musculare a flexorilor şi extensorilor urmată de contracţie compensatorie a extensorilor. **EEG:** modificări nespecifice;
- mioclonii, în special la nivelul feţei şi membrelor superioare, precedate de obicei de fasciculaţii musculare. Apar în stadiul de stupor sau comă ale uremiei.

Toate (asterixis, tremor, mioclonii) sunt secundare iritabilităţii corticale rezultate din modificările metabolice:

- tetanie, spasm carpopedal, semn Trousseau prezent (se datorează descărcărilor anormale ale nervilor periferici şi pot să nu răspundă la terapie cu Ca);
- altele: mişcări greoaie, mers instabil, dificultăţi ale mişcărilor fine;
- tonusul muscular este crescut, în special pe extensori şi poate da aspectul de decerebrare cu extensia membrelor inferioare şi flexia membrelor superioare;
- slăbiciune musculară difuză, uneori hemipareză;
- modificări datorită tulburărilor hidroelectrolitice: hiperkalemia poate produce cvadriparezã flască asemănătoare neuropatiei periferice acute.

● tardiv: convulsii - pot avea diverse cauze: uremia per se, sindromul de dezechilibru de dializă, encefalopatia hipertensivă, encefalopatia penicilinică;

- tulburări de percepţie, dezorientare, confuzie, agitaţie, delir, halucinaţii, uneori tulburări paranoide;
- stupor urmat de comă şi moarte.

EEG:

- **în IRA**: este modificată precoce - creşterea activităţii undelor lente delta, creşterea frecvenţei medii (5-7 Hz) şi scăderea celor < 5Hz sau > 9Hz.
- **în IRC**: prezenţa activităţii lente; unde teta şi delta prezente; creşterea frecvenţelor joase < 7Hz.

Cauza modificărilor EEG este tulburarea metabolismului aminoacizilor care dereglează balanţa neurotransmiţătorilor (GABA, dopamină, serotonină).

c. Tratament: în IRC, profilaxia se face prin dietă hipoproteică şi controlul HTA; odată apărută, necesită începerea dializei.

2. Complicaţiile psihice ale uremiei

a. tulburări ale funcţiilor intelectuale, percepţiei, conştiinţei, activităţii motorii, relaţiilor afective, sociale, interpersonale: nici una nu este specifică uremiei.

b. sindroamele cerebrale organice se pot asocia cu tulburări mentale, apatie, oboseală, dezorientare, tulburări de memorie şi, tardiv, cu tulburări psihotice: halucinaţii, delir, agitaţie.

c. reacţii la boală sau tratament:

- depresie, insomnie, scăderea libidoului, scăderea apetitului, scăderea în greutate;
- tulburări comportamentale: iritaţie, agresivitate;
- stare de anxietate cu palpitaţii, hiperventilaţie;
- imediat după începerea dializei: stare de euforie ("honeymoon phase") urmată, la câteva luni, de depresie datorită înţelegerii duratei lungi a bolii lor;
- episoade psihotice în special la cei trataţi cu corticoizi;
- lipsa de complianţă la dietă, tratament;
- tentative de suicid.

d. Tratament

- dacă apar în asociere cu encefalopatia uremică este necesară începerea dializei;
- în prezenţa simptomelor psihotice: fenotiazină sau droguri similare: haloperidol 0,5-2 mg de 2 ori/zi. Acestea nu necesită scăderea dozei, fiind metabolizate hepatic;
- pentru depresie: antidepresivele triciclice sunt de preferat pentru că se metabolizează hepatic;
- pentru anxietate: tranchilizante minore, de tipul benzodiazepinelor;
- în cazul noncomplianţei la tratament: transfer în altă secţie, CADP, psihoterapie.

3. Neuropatia uremică

Peste 65% din uremici prezintă **neuropatie periferică (NP)** înainte de începerea dializei, aceasta fiind mai severă şi mai frecventă la vârstnici, la bărbaţi, la cei cu IRC de lungă durată. În afara bolilor sistemice, bolile renale cauzale nu joacă nici un rol în etiopatogenia NP, dar aceasta pare mai frecventă în boala polichistică renală şi nefritele interstiţiale ereditare.

a. Clinica este asemănătoare altor neuropatii periferice metabolice (DZ, alcoolism, boli nutriţionale). Este simetrică, distală, de tip mixt (motor şi senzorial), mai frecventă la membrele inferioare. Simptomele apar când RFG scade sub 15 ml/min şi constau în parestezii,

prurit, dureri; simptomele se accentuează noaptea şi în repaus şi scad la mişcare (sindrom de picioare neliniştite). Provoacă insomnie şi se pot asocia cu mioclonii nocturne. Se ameliorează după începerea dializei sau prin tratament cu tranchilizante minore sau levodopa.

Unii pacienţi dezvoltă aşa numitul "sindrom de picioare fierbinţi", manifestat prin hipersudoraţie, roşeaţă, durere şi senzaţie de constricţie ale picioarelor; este prezent în special la cei cu malnutriţie şi se datorează deficienţelor vitaminice, în special de acid pantotenic şi piridoxină.

Crampele musculare - apar în special noaptea, interesează muşchii gastrocnemius şi intrinseci ai arcadei piciorului; durează până la 10 minute şi se ameliorează la mişcare sau masaj. Se pot asocia cu fatigabilitate crescută, atrofie musculară, iritabilitate musculară crescută.

Examenul obiectiv evidenţiază pierderea precoce a ROT profunde, în special la membrele inferioare; ulterior interesează şi membrele superioare. Apar tulburări senzoriale: pierderea senzaţiei dureroase, a simţului tactil, a simţului vibrator (în special la membrele superioare, cu aspect de "mănuşă"). În fazele avansate, pielea supraiacentă este uscată, cu modificări atrofice, flascitate; creşterea unghiilor este alterată, cu predispoziţie la infecţii unghiale fungice.

b. Patogenie - NP uremică este o axonopatie central-periferică, fiind produsă de degenerare axonală simetrică cu debut periferic. Cauza exactă nu este cunoscută; diferitele toxine şi tulburări metabolice din uremie inhibă enzimele necesare energiei axonului; depleţia de enzime glicolitice în porţiunea distală a nervului duce la blocarea transportului axonal, care este dependent de energie, ceea ce în final duce la degenerarea fibrei nervoase distale.

Toxinele uremice ce par a fi implicate:

- creatinina şi ureea (deşi NP se corelează cu nivelul seric al ureei şi creatininei, acestea nu par a fi implicate; exemplu în acest sens este dializa peritoneală, în care ureea şi creatinina sunt mari fără ca aceşti bolnavi să dezvolte NP);
- „moleculele medii" (GM 300-2000 daltoni şi care sunt incomplet dializate), PTH, metilguanidina, deficienţa de transketolază, deficienţe vitaminice (nici ele nu sunt o cauză majoră întrucât tratamentul vitaminic la dializaţi nu duce la dispariţia NP), mioinositol, magneziu.

c. Laborator

- viteza de conducere a nervilor motori şi senzoriali este scăzută;
- concentraţia proteinelor în LCR este normală;
- CPK serică este normală;
- biopsia nervoasă evidenţiază scăderea numărului de fibre nervoase, în special distal; degenerare axonală cu macrofage în jurul ariei de degenerare, fără semne de inflamaţie; demielinizare moderată (modificările sunt nespecifice, putând apare şi în alte NP metabolice; biopsia nu este necesară decât când se pune problema unui diagnostic diferenţial cu neuropatia din boli sistemice, de exemplu vasculită).

d. Sistemul nervos autonom

- răspuns Valsalva anormal;
- scăderea sensibilităţii baroreceptorilor;
- răspuns anormal al alurii ventriculare la atropină;
- variaţii anormale RR pe EKG;
- răspuns simpatic anormal.

e. Nervii cranieni

Modificări ale nervilor cranieni pot apare intermitent:

- asimetrie facială cu uşoară slăbiciune musculară;
- pierderea auzului;
- amauroză intermitentă (minute-ore); examen FO normal;
- diplopie, nistagmus în special la hipertensivi.

Trebuie diferenţiate de alte stări patologice:

- tulburări vizuale secundare dezlipirii retinei;
- supradozajul de anticonvulsivante produce nistagmus şi tulburări de vorbire;
- pierderea auzului - de la aminoglicozide, furosemid, vancomicină;
- hipogeuzie în deficienţa de zinc.

f. Dializa şi transplantul

NP se îmbunătăţeşte în anumite grade după începerea dializei, în special la nondiabetici. La unii însă poate persista, iar la diabetici se poate chiar înrăutăţi. Tulburările sistemului autonom se corectează prin HD, dar mai puţin prin DP. Transplantul corectează NP, cu excepţia bolilor cu NP severă, care pot avea slăbiciune musculară şi atrofie musculară reziduală; nu corectează disfuncţia sistemului autonom.

3. Sistemul neuromuscular

Frecvent la uremici şi dializaţi apare **polimiopatie difuză proximală**, manifestată prin atrofie şi dureri musculare. EMG, viteza de conducere nervoasă şi biopsia evidenţiază modificări nespecifice. Etiologia este necunoscută; posibil este implicat HPTH secundar.

a. K şi miopatia

Atât hipo, cât şi hiperkalemia pot produce slăbiciune musculară flască cu areflexie.

b. "Prune-belly syndrome"- boală congenitală caracterizată prin absenţa musculaturii abdominale, anomalii de tract urinar, criptorhidie, IRC; tratamentul este chirurgical.

VI. TULBURĂRI HEMATOLOGICE ÎN IRC

A. SÂNGERĂRILE ŞI TULBURĂRILE DE COAGULARE ÎN UREMIE

1. Generalităţi

Sângerările fac parte din tabloul clinic al uremiei. Acestea sunt, deobicei, moderate şi, dintre ele, cele care domină tabloul sunt echimozele şi purpura. Pot apărea şi complicaţii majore, de la epistaxis sau gingivoragii până la pericardite hemoragice şi hemoragii retroperitoneale, gastrointestinale şi intracraniene. Terapia actuală a insuficienţei renale a redus în mod semnificativ frecvenţa hemoragiilor severe, însă complicaţiile hemoragice încă mai reprezintă o problemă pentru pacienţii uremici, în special în timpul intervenţiilor chirurgicale sau al procedurilor invazive.

În uremie, principala deficienţă este la nivelul **hemostazei primare**; nu s-au înregistrat alterări importante ale factorilor plasmatici de coagulare, cu excepţia unor creşteri ale nivelului fibrinogenului plasmatic şi a factorului VIII-von Willebrand.

Sunt modificaţi şi inhibitorii naturali principali ai coagulării. Astfel, nivelurile de **antitrombină-III** sunt crescute, în timp ce activitatea **proteinei C-anticoagulante** este scăzută (în contrast cu activitatea fibrinolitică), datorită unui inhibitor care interferă cu acţiunea anticoagulantă a proteinei C activate. S-a înregistrat, deasemenea, o scădere a **proteinei S** de coagulare. Mecanismele complexe care guvernează fibrinoliza nu par a fi afectate.

Pentru o hemostază normală este necesară acţiunea concertată a unei cascade complexe de evenimente: (1) vasoconstricţia, (2) aderarea plachetară la peretele lezat al vasului, (3) agregarea plachetară, (4) formarea şi stabilizarea cheagului de fibrină. **Hemostaza primară** rezultă din combinarea vasoconstricţiei cu aderarea şi agregarea plachetară. Primul eveniment care are loc ca urmare a lezării peretelui vascular este aderarea plachetelor la fibrele de colagen. În următoarele câteva minute are loc degranularea plachetară şi plachetele se grupează mai strîns într-un dop alcătuit în principal din plachete întrepătrunse. Aceste procese sunt îngreunate la bolnavii uremici. Se remarcă creşterea "fragilităţii capilare" şi a timpului de sângerare, două anomalii constante, tipice în uremie. Ambele teste sunt influenţate de **numărul de trombocite**, care este scăzut la bolnavii uremici, însă rareori se dezvoltă o trombocitopenie atât de importantă încât să împiedice hemostaza primară. Toate testele de laborator care au explorat funcţia plachetară au arătat valori anormale la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Sunt evidente deficienţe în gradul de disponibilitate a factorului 3-plachetar, în retracţia cheagului şi în aderarea plachetară la suprafeţe străine: reduceri ale nivelului de serotonină plachetară şi ale ADP plachetar, creşteri ale AMPc şi reducerea capacităţii plachetare de a genera tromboxan A_2 (TXA_2), ca şi o mobilizare anormală a conţinutului de Ca^{++} plachetar. În uremie este produs excesiv oxidul nitric - agent umoral labil, format de celulele endoteliului vascular pornind de la L-arginină.

Prostaciclina vasculară (PGI_2) este produsă în cantităţi excesive; există modificări structurale şi funcţionale ale **factorului von Willebrand** (FvW) care, în mod normal, mediază aderarea plachetară la subendoteliu şi care este generat, în principal, de celulele endoteliale.

Tendinţa hemoragică în uremie este influenţată şi de **hematocritul scăzut**. Eritrocitele au un rol esenţial în hemostaza primară şi, astfel, anemia din insuficienţa renală poate influenţa în mod negativ componenta reologică a interacţiunii dintre plachete şi peretele vascular.

Patogeneza sângerării în uremie este multifactorială, cei mai importanţi factori fiind modificările biochimice plachetare complexe şi multiplele anormalităţi din cadrul interacţiunii plachete-perete vascular.

Factori posibil implicaţi în patogeneza sângerării în uremie

Disfuncţia plachetară
- Scăderea disponibilităţii factorului 3-plachetar
- Reducerea serotoninei plachetare şi a ADP plachetar
- Creşterea AMPc intracelular
- Scăderea producţiei de TXA_2
- Deficienţe în activitatea ciclooxigenazei
- Anormalităţi în mobilizarea Ca^{++} plachetar
- Toxine uremice, în special hormon paratiroidian

Interacţiuni anormale între plachete şi peretele vascular
- Producţie crescută de PGI_2
- Alterări în degradarea PGI_2
- Alterări ale factorului VIII-von Willebrand

Anemia
- Alterări ale aderării plachetare
- Alterarea reologiei sanguine

Producţie anormală de oxid nitric

Cel mai valoros test de evaluare globală a hemostazei primare este **timpul de sângerare**; variaţiile valorilor sale se corelează cu tendinţa la sângerare. Pe lângă diferitele anormalităţi ale sistemului hemostatic, legate de starea uremică în sine, riscul hemoragic este exacerbat de tehnologiile folosite în mod curent pentru tratamentul IRC: interacţiunea care are loc între sânge şi suprafeţele artificiale contribuie la disfuncţia plachetară şi la trombocitopenie prin aderarea plachetelor la membranele de dializă şi activarea lor consecutivă. Heparina, folosită în mod obişnuit pentru prevenirea coagulării în circuitul extracorporeal, poate induce ocazional activarea plachetară şi trombocitopenia.

2. Patogeneza sângerărilor la uremici

a. Anormalităţile funcţionale plachetare şi rolul factorilor dializabili

Anormalităţile biochimice plachetare care au relevanţă clinică sunt: scăderea serotoninei plachetare şi a ADP plachetar, creşterea nivelurilor de AMPc şi alterarea metabolismului acidului arahidonic plachetar cu scăderea capacităţii plachetelor de a genera TXA_2.

(1) Serotonina şi ADP plachetar, eliberate din depozitele endogene în cursul reacţiei de eliberare plachetară, joacă un rol fundamental în agregarea plachetară şi în formarea cheagului. Un defect în metabolismul serotoninei şi al adenin-nucleotidului plachetar sau un defect în depozitarea sau eliberarea acestora pot altera funcţia plachetară. Nivelurile scăzute de serotonină şi ADP plachetare contribuie la diateza hemoragică a pacienţilor cu IRC. Mulţi inhibitori ai agregării plachetare şi ai aderării la vasele lezate îşi exercită efectul prin alterarea nivelului AMPc intraplachetar, ceea ce sugerează că nivelul crescut al AMPc din uremie are un rol în determinarea caracterului refractar la agregare şi aderare al plachetelor, ca şi în disfuncţia plachetară din uremie. Plasma uremică este responsabilă de alterarea metabolismului acidului arahidonic.

(2) S-a mai descris o **producţie defectuoasă de TXA_2 plachetar** ca răspuns la stimuli endogeni şi exogeni, defect necorectat prin adăugarea de trombină în sistem in vitro, sugerând

astfel un defect plachetar intrinsec. Deoarece aspirina administrată unor voluntari sănătoşi reduce producţia de tromboxan plachetar la acelaşi nivel cu cel din cazul pacienţilor uremici, s-a emis ipoteza existenţei unui defect funcţional de ciclooxigenază. Un prag similar al concentraţiei de TXA_2 agonist (U-4619) a indus agregarea plachetelor normale şi uremice, indicând un situs receptor normal de TXA_2 la plachetele uremicilor. Formarea anormală de TXA_2 plachetar în uremie este atribuită unui defect proximal de ciclooxigenază (de exemplu în etapele implicate în eliberarea acidului arahidonic prin membrane fosfolipidice).

(3) Tendinţa de sângerare în uremie este asociată cu un **exces de formare a oxidului nitric,** o moleculă endogenă vasoactivă care inhibă funcţia plachetară. Astfel, TS prelungit se normalizează complet la uremici după ce se administrează N-monometil-L-arginină, un inhibitor competitiv al sintezei oxidului nitric. Pacienţii cu IRC produc mai mult oxid nitric decât subiecţii normali prin activarea enzimei formatoare de oxid nitric.

(4) În hemostază un rol crucial îl joacă **două proteine adezive,** fibrinogen şi FvW, şi **doi receptori de adeziune,** glicoproteina (GP)Ib şi complexul GP IIb-IIIa, prin iniţierea şi medierea formării trombilor plachetari în zonele de lezare ale vasului. Funcţia de receptor dependent de activare a complexului GP IIb-IIIa este deficitară în uremie, aşa cum o arată legarea scăzută atât a FvW, cât şi a fibrinogenului la plachetele stimulate. Numărul receptorilor GP IIb-IIIa exprimaţi pe membrana plachetară este normal, dar activitatea lor este îngreunată. Activitatea de legare a GP Ib de FvW este normală. Înlăturarea unor componenţi prezenţi în plasma uremică a ameliorat simţitor defectul complexului GP IIb -IIIa. O componentă majoră a alterării funcţiei plachetare din uremie este, probabil, o **anomalie reversibilă a activităţii de legare activator-dependente a GP IIb-IIIa,** cauzată de substanţele toxice dializabile. "Toxinele" dializabile: ureea, creatinina, fenolul, acizii fenolici sau acidul guanidino-succinic sunt implicate în geneza disfuncţiei plachetare la uremici. Ureea infuzată voluntarilor sănătoşi a provocat cefalee, dar nu a influenţat TS. Acidul guanidino-succinic inhibă al doilea val al agregării plachetare atunci când este adăugat în plasma încărcată cu plachete normale. Agregarea plachetară, ca răspuns la eliberarea de factor 3-plachetar, indusă de colagen şi de ADP este, deasemenea, inhibată. Aceste efecte pot fi prevenite prin creşterea concentraţiilor de ADP şi de colagen. Acidul fenolic împiedică eliberarea factorului 3-plachetar activat de kaolin şi agregarea primară la ADP. Teoretic reducerea nivelelor sanguine ale acestor „toxine uremice" ar putea corecta tulburările de hemostază la pacienţii cu IRC, dar nu s-a găsit nici o corelaţie între TS sau retenţia plachetară pe suprafeţe artificiale şi nivelul seric al componenţilor dializabili care se acumulează în uremie (uree, creatinină, acid uric şi fosfor). Astfel, "mediul" uremic contribuie, probabil, la tendinţa de sângerare, dar şi alţi factori nedializabili par să joace un rol de o importanţă egală în determinarea sângerării la uremici. Deseori un program adecvat de dializă nu este suficient pentru a normaliza TS şi funcţia plachetară şi nu este nici eficient în prevenirea sau în tratarea hemoragiilor.

b. Modificarea interacţiunii plachete - perete vascular şi rolul factorilor nedializabili

La pacienţii uremici s-a demonstrat creşterea producţiei de PGI_2 vasculare, vasodilatator puternic şi inhibitor al funcţiei plachetare. Plasma pacienţilor uremici conţine cantităţi mai mari decât cele normale dintr-un factor care stimulează producţia de PGI_2 din celulele endoteliale. Un asemenea factor ar putea fi hormonul paratiroidian: PTH creşte excreţia urinară a metabolitului PGI_2, G-keto-$PGF_{1\alpha}$.

Nivelurile plasmatice ale factorului VIII/FvW sunt crescute în uremie. FvW este necesar pentru legarea plachetelor de colagenul subendotelial şi este prezent în circulaţie sub formă de multimeri cu greutăţi moleculare diferite. Multimerii interacţionează cu receptorii trombocitici specifici, ceea ce are ca rezultat aderarea şi agregarea plachetară. O anormalitate cantitativă şi/sau calitativă a moleculei FvW poate altera interacţiunea plachete - perete vascular, ceea ce accentuează tendinţa hemoragică din uremie.

Creşterea concentraţiei globulelor roşii din fluxul sanguin este însoţită de creşterea aderării plachetare la subendoteliu. Hematia în sine joacă un rol important în aderarea

plachetară şi în formarea trombusului prin faptul că gradul ei de deformabilitate influenţează reologia sângelui şi modifică mecanismele de transport din sângele circulant.

Există o corelaţie invers proporţională semnificativă între TS şi hematocrit (Ht). Creşterea Ht prin transfuzii de masă eritrocitară la pacienţii uremici este asociată cu o scurtare semnificativă a TS; corectarea anemiei prin tratament cu eritropoietină îmbunătăţeşte şi/sau normalizează TS şi agregarea plachetară.

3. Strategii terapeutice în sângerarea din uremie

Abordarea sângerării în uremie trebuie analizată în două contexte: prevenirea sângerării la pacienţii cu risc crescut datorită procedurilor invazive sau intervenţiilor chirurgicale şi tratamentul pacienţilor cu sângerare activă. Strategia depinde de urgenţa situaţiei, de severitatea uremiei şi de tratamentul aplicat anterior:

	Transfuzii de masă eritrocitară	Eritropoietină umană recombinată	Crioprecipitat	Desmopresin	Estrogeni conjugaţi
Doză	În funcţie de severitate	50 U/kg i.v.	10 pachete	0,3µg/kg i.v. sau sc 3µg/kg intranazal 1/zi zilnic	3mg/kg i.v. în 5 perfuzii
Efectul **- începe** **- maxim** **- sfârşit**	Ht = 30 În funcţie de durata de viaţă a hematiilor	Ht = 27-32	1 oră 4-12 ore 24-36 ore	1 oră 2-4 ore 6-8 ore	6 ore 5-7 zile 21-30 zile
Indicaţii	Profilaxia sângerărilor la pacienţii cu anemie, cu risc crescut de sângerare.	Profilaxia sângerărilor la pacienţii cu anemie, cu risc crescut de sângerare.	Episoade acute severe de sângerare.	Episoade acute severe de sângerare.	Intervenţii chirurgicale majore sau când e necesar un efect de lungă durată.

a. Dializa

Dializa ameliorează anormalităţile funcţionale ale plachetelor şi reduce, dar nu elimină riscul hemoragiilor. Dar hemodializa în sine poate contribui la disfuncţia plachetară şi la tendinţa de sângerare prin aderarea şi activarea plachetară indusă de interacţiunile care au loc între sânge şi suprafaţa artificială şi prin anticoagularea sistemică ce derivă din utilizarea heparinei. S-a folosit heparinizarea "regională" pentru a minimaliza efectele anticoagulării sistemice, dar aceasta nu este întotdeauna practică, iar fenomenele de rebound pot provoca o sângerare tardivă.

(1) Ca o alternativă, **heparina** poate fi administrată pentru a menţine niveluri constante prin injecţii frecvente cu doze mici de heparină în timpul dializei. De obicei, o doză variind între 40 şi 50 UI/kgc de heparină la începutul HD este urmată, după 1 oră - de 60% din doza iniţială, după 2 ore - din nou de 60% din doza iniţială, iar după 3 ore - de 30% din doza iniţială. Nivelul anticoagulării poate fi monitorizat prin **timpul de tromboplastină parţial activată** (TTPA), care se măsoară la intervale de 1 oră în dializă. Nivelul de anticoagulare dorit ar trebui să prelungească TTPA la 1,5-2 ori faţă de valoarea bazală.

(2) La pacienţii hemodializaţi, cu risc crescut de sângerare, se poate folosi **membrana de dializă cu fibră integrală** dintr-un copolimer de etilen-vinil-alcool. Această membrană nu necesită anticoagulare sistemică cu heparină, cu condiţia ca fluxul sanguin să fie peste 200 ml/min. Trebuie să se permită dublul acces, cu ace separate pentru calea arterială şi întoarcerea venoasă, iar preparatele de sânge trebuie să fie administrate pe o linie intravenoasă separată.

(3) O posibilitate de evitare a anticoagulării sistemice este utilizarea **dializoarelor capilare,** iar tubulatura extracorporeală să fie căptuşită cu heparină cu legături covalente.

(4) Heparina cu greutate moleculară joasă are un efect mai bun decât heparina nefracţionată la pacienţii care fac HDC sau hemofiltrare şi care au risc crescut de sângerare. Deocamdată nu se foloseşte heparina cu greutate moleculară joasă în HD de rutină.

(5) S-a propus o alternativă la heparină - **infuzia de dermatan-sulfat** - în virtutea proprietăţii acestuia de a provoca o sângerare mai mică decât heparina. Experienţa clinică cu acest produs este limitată.

(6) Substanţele antiplachetare, cum ar fi sulfinpirazona, adenozina şi PGE_1 în infuzii regionale în timpul circulaţiei extracorporeale nu au avantaje faţă de heparină. Aspirina şi analogii dipiridamolului reduc depozitele de fibrină şi de celule de pe membrana filtrantă, dar dozele necesare hipocoagulabilităţii cresc riscul hemoragiilor gastro-intestinale.

(7) $\mathbf{PGI_2}$ administrată sub formă de infuzie continuă în timpul şedinţei de HD, la o doză medie de 5 ng/kgmin, inhibă complet agregarea plachetară fără a provoca sângerare. Utilizarea PGI_2 este asociată cu reacţii adverse: cefalee, tahicardie, durere toracică şi abdominală, care necesită monitorizare hemodinamică atentă. PGI_2 este recomandată - de excepţie - la pacienţii cu risc deosebit de crescut de a face complicaţii hemoragice.

(8) Hirudina recombinată ar putea fi un substituent al heparinei în HD.

(9) Dializa peritoneală este mai eficientă în îndepărtarea factorilor uremici care afectează funcţia plachetară. TS al pacienţilor uremici care au făcut HD a devenit în mod semnificativ mai scurt după câteva luni de dializă peritoneală ambulatorie continuă (CAPD) posibil datorită creşterii valorilor hematocritului.

b. Transfuziile cu masă eritrocitară şi eritropoietina umană recombinată

Transfuziile cu masă eritrocitară au fost utilizate în tratamentul sângerărilor la uremici. Pacienţii cu IRC cu TS prelungit au beneficiat în mod semnificativ de transfuziile cu masă eritrocitară care au crescut Ht la valori > 26%. Efectul este independent de modificările apărute în testele funcţiei plachetare sau în nivelul factorului VIII - FvW. Studii similare au realizat corectarea parţială a anemiei asociate cu IRC folosind EPO umană recombinată (doză de start: 50 U/kgc de trei ori pe săptămână).

c. Crioprecipitatul şi desmopresina

● **Crioprecipitatul** este un derivat de plasmă îmbogăţit în factor VIII şi FvW, fibrinogen şi fibronectină, care a fost utilizat în mod tradiţional în tratamentul hemofiliei A, în boala von Willebrand, în hipofibrinogenemie şi în disfibrinogenemie. Crioprecipitatul scurtează TS la pacienţii cu deficienţe în stocarea şi eliberarea depozitelor plachetare, fiind indicat la pacienţii uremici cu TS ce depăşeşte 15 min. Efectul crioprecipitatului este evident la 1 oră după infuzie; efectul maxim se observă între 4-12 ore; TS revine la nivelurile anterioare tratamentului la 24-36 ore după infuzie. Mecanismul de acţiune al crioprecipitatului este necunoscut.

● **Desmopresina** (1-diamino-8-D-arginin vasopresină) este un derivat sintetic al hormonului antidiuretic, care induce eliberarea FvW autolog din depozite. Administrată i.v. într-o doză de 0,3 μg/kgc în 50 ml ser fiziologic timp de 30 minute scurtează TS semnificativ la 1 oră după terminarea perfuziei, iar efectul durează 6-8 ore, după care TS revine la valorile anterioare. Nu s-au înregistrat efecte secundare semnificative. Desmopresina îşi pierde eficacitatea dacă este administrată în mod repetat prin sărăcirea rezervelor de FvW sau feedback negativ produs de efectul nivelurilor înalte ale FvW circulant asupra eliberării suplimentare din depozite. O cale alternativă de administrare a desmopresinei la pacienţii uremici este calea intranazală, aşa cum se obişnuieşte la pacienţii cu hemofilie sau boală von-Willebrand. Administrarea intranazală este bine tolerată şi destul de sigură; este necesară o doză de 10-20 ori mai mare decât cea intravenoasă. Desmopresina intranazală (3 μg/kgc) la pacienţii uremici scurtează TS şi micşorează sângerarea clinică. Nu s-au remarcat influenţe negative asupra Na seric sau asupra tensiunii arteriale. Desmopresina poate fi administrată şi subcutanat, folosind aceleaşi doze ca la administrarea i.v. Răspunsul maxim apare cu 30-90 minute mai târziu decât după injecţia i.v.

d. Estrogenii conjugaţi

O doză orală de 25 mg de preparat estrogenic conjugat (Premarin, Ayerst) normalizează TS pentru 3-10 zile fără efecte clinice secundare aparente. Estrogenii conjugaţi administraţi i.v. în doza cumulativă de 3 mg/kg, repartizată pe parcursul a 5 zile consecutiv, scurtează TS la pacienţii uremici; efectul hemostatic este de lungă durată. Administrarea de estrogeni nu prezintă riscuri şi este bine tolerată. Doza minimă de estrogeni (0,6 mg/kg) reduce TS cu cel puţin 50%; sunt recomandaţi în tratamentul de lungă durată al sângerărilor la uremici.

B. ANEMIA DIN INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ

1. Generalităţi

În insuficienţa renală cronică, anemia este regulă la o creatininemie > 3 mg% şi evoluează paralel cu gradul de alterare a funcţiei renale. Simptomatologia generată de sindromul anemic poate fi singura manifestare clinică la debutul bolii.

Anemia este normocromă, normocitară, cu măduvă normală, sideremie, transferină, feritină normale (excepţie - stări infecţioase, inflamaţii cronice concomitente).

● Există situaţii în care anemia este uşoară, iar insuficienţa renală este severă:

- rinichiul polichistic - gradul anemiei < decât severitatea IRC;
- nefropatii care evoluează cu HTA - ischemia renală cauzată de HTA creşte secreţia de eritropoietină, dar scade filtratul glomerular - situaţie în care cresc şi creatininemia şi secreţia de eritropoietină;
- hepatopatii regenerative;
- paratiroidectomia;
- hemoconcentraţia;
- hipoxia;
- hidronefroza bilaterală;
- sindrom Bartter;
- tumori renale.

Uneori, mai ales în tumori - boala evoluează ca o eritrocitoză care nu poate fi diferenţiată de policitemia vera decât prin dozarea eritropoietinei (EPO).

● Situaţii în care anemia este severă şi IRC este uşoară:

- sindrom nefrotic;
- hiperparatiroidismul;
- nefropatia endemică de Balcani;
- pierderi sanguine de obicei extrarenale;
- infecţii cronice;
- la întreruperea tratamentului cu eritropoietină;
- hemoliza excesivă;
- malnutriţie;
- deficit de fier sau/şi acid folic.

Bolnavii cu IRC tolerează mai bine anemia deoarece, de regulă, instalarea ei se produce treptat. În plus, există o eliberare scăzută a oxigenului către ţesuturi. Volumul mediu al hematiei poate varia în funcţie de deficienţa în fier şi/sau acid folic.

2. Caracteristice pentru anemia din IRC sunt următoarela date paraclinice:

- anemie normocromă, normocitară;
- număr de reticulocite normal sau scăzut;
- neutrofile hipersegmentate;
- număr normal de trombocite;
- morfologie normală a măduvei osoase;
- clearance normal al fierului plasmatic;
- sideremie peste normal;
- capacitate de transport a fierului sub normal;
- feritină serică 50-200 μg%;
- diminuarea duratei medii de viaţă a hematiilor;

- creşterea proteinelor plasmatice transportoare de folat;
- teste funcţionale anormale.

3. Cauza esenţială a anemiei din IRC este **scăderea secreţiei de eritropoietină,** care se produce paralel cu diminuarea numărului de nefroni funcţionali activi (NFA). Se adaugă două elemente importante: inhibarea eritropoiezei prin solviţi uremici neeliminaţi - spermina, PTH, ribonucleaza (ipoteză insuficient demonstrată) - şi accentuarea hemolizei.

Un alt mecanism patogenic al anemiei din IRC este **scăderea afinităţii hemoglobinei pentru oxigen**, conducând la o creştere a eliberării oxigenului în ţesuturi, ceea ce scade hipoxia tisulară. Acest mecanism patogenic compensator pentru anemie duce la creşterea nivelului intracelular al 2,3-difosfogliceratului în prezenţa acidozei metabolice (efect Bohr), a anemiei şi hiperfosfatemiei.

Hemoliza crescută din IRC are următoarele cauze:
- inhibarea pompei de sodiu a hematiilor;
- microangiopatia;
- deficitul de G-6-PD;
- rigidizarea hematiilor prin hiperfosfatemie;
- hipersplenism;
- concentraţii sanguine crescute de cupru, zinc, aluminiu.

Pierderile de sânge ale uremicului pot da chiar hiposideremie (25%); se adaugă aportul scăzut de fier. **Deficitul de fier** nu apare la bolnavii cu IRC necomplicată.

Cauzele anemiei din IRC persistă şi se accentuează în hemodializă în primul rând prin faptul că nivelul eritropoietinei continuă să scadă secundar afecţiunii renale care a produs IRC. Următorii factori exacerbează anemia uremicului dializat:
- hemoragii gastrointestinale;
- pierderi de sânge în dializor şi circuitul de dializă;
- exacerbarea hemolizei;
- factori mecanici;
- factori de dializă improprie:
    - hiper/hipotermie;
    - hiper/hipoosmolaritate;
    - substanţe toxice: clor, cupru, fluor, aluminiu, formaldehidă;
- recoltări repetate de probe de sânge;
- factori alimentari:
    - deficit de fier şi/sau acid folic;
    - pierderi de aminoacizi în dializă;
    - hipofosfatemie;
- medicamente oxidante;
- nefrectomia bilaterală (chirurgicală sau prin evoluţia bolii cauzale) - Ht < 15%;
- hiperparatiroidism;
- hipersplenism;
- transfuzii repetate, cu inhibiţia eritropoiezei şi a secreţiei de eritropoietină.

Este dovedită **scăderea duratei de viaţă a hematiilor**; aceasta se datorează „toxinelor uremice" şi creşterii fragilităţii osmotice a hematiilor secundare traumatismelor produse de circuitul de dializă, în special de pompa de pe linia arterială. Formaldehida utilizată pentru sterilizarea dializoarelor refolosite are un efect hemolitic cert. Spre deosebire de alte tulburări, anemia nu se ameliorează după dializă (cu excepţia celor 25% dintre bolnavi care aveau pierderi de sânge prin tulburări de hemostază). Evoluţia sindromului anemic este diferită în funcţie de afecţiunea de fond. Activitatea eritrocitară a măduvei este ca a unui subiect normal, ca şi cum nu ar exista anemie; scade după transfuzii, creşte după sângerări.

3. Factori care agravează anemia în IRC:

a. nefrectomia

- reduce cantitatea de EPO;
- producţia extrarenală de EPO creşte cu 10%, în special în ficat (unii anefrici au Ht crescut dacă fac hepatită acută !).

b. deficit de fier
- mai des la bolnavii cu pierderi de sânge;
- mai ales la netransfuzaţi;
- după 3-4 săptămâni de la iniţierea terapiei cu eritopoietină.

c. toxicitatea aluminiului
- sugerată de prezenţa microcitozei cu rezerve normale de fier;
- microcitoza anunţă demenţa de dializă;
- administrarea de desferioxamină duce la dispariţia microcitozei după 3 luni;
- mecanism - interferenţa Al cu Fe.

d. hiperparatiroidismul
- osteita fibroasă demonstrată prin puncţie osoasă impune paratiroidectomia;
- când osteita este extensivă se observă dezvoltarea hematopoiezei extramedulare şi a splenomegaliei.

e. deficitul de folaţi
- necesar minim 50 µg/zi;
- difenilhidantoina - antagonistul folatului;

Cauza: deficit proteic (1g de proteine - circa 1mg folat aport).

f. hipertransfuzia - inhibă EPO.

g. inhibitori „uremici" - la bolnavii cu uremie avansată (nivelul ureei fiind un simplu indicator al severităţii IRC) anemia este mai gravă.

h. durata medie de viaţă scăzută - hemoliza acută şi cronică + hipersplenism.

4. Tratament

a. preventiv în dializă
- evitarea sângerărilor (suferinţe gastrointestinale, recoltări, pierderi în cursul dializei);
- evitarea nefrectomiei;
- terapia eficientă a infecţiilor;
- evitarea medicamentelor cu potenţial nefrotoxic sau hemolitic.

b. patogenic
- eritropoietina;
- transplant renal;
- androgeni;
- aport proteic;
- fier +/- acid folic (o transfuzie aduce circa 200 mg Fe);
- splenectomia.

Tratamentul de înlocuire cu eritropoietină este terapia de elecţie a anemiei în IRC.

În ingineria genetică, pentru a forţa amplificarea genei EPO şi a permite exprimarea ei pe scară largă, s-au folosit celule ovariene de hamster chinezesc cotransferate cu gena EPO şi o genă pentru dihidrofolat reductază într-o plasmidă conţinând promotorul tardiv SV 40 şi tratate cu metotrexat. Aceasta stă la baza unor procedee industriale de obţinere a EPO. EPO astfel exprimată are o greutate moleculară de 30400 daltoni şi conţine 40% carbohidraţi. Există o singură diferenţă semnificativă şi inexplicabilă între EPO umană şi cea recombinată: EPO umană are o potenţă de 80000-130000 unităţi/mg proteină, iar EPO recombinată are o potenţă aproape dublă.

c. Principiile terapeutice de folosire a r-huEPO

(1) răspunsul la drog este dependent de doză, dar variabil la o doză fixă administrată funcţie de bolnav; cauzele sunt necunoscute, dar fără legătură cu nivelul creatininemiei, uremiei, durata de viaţă a hematiilor, aluminiul seric, farmacocinetica drogului.

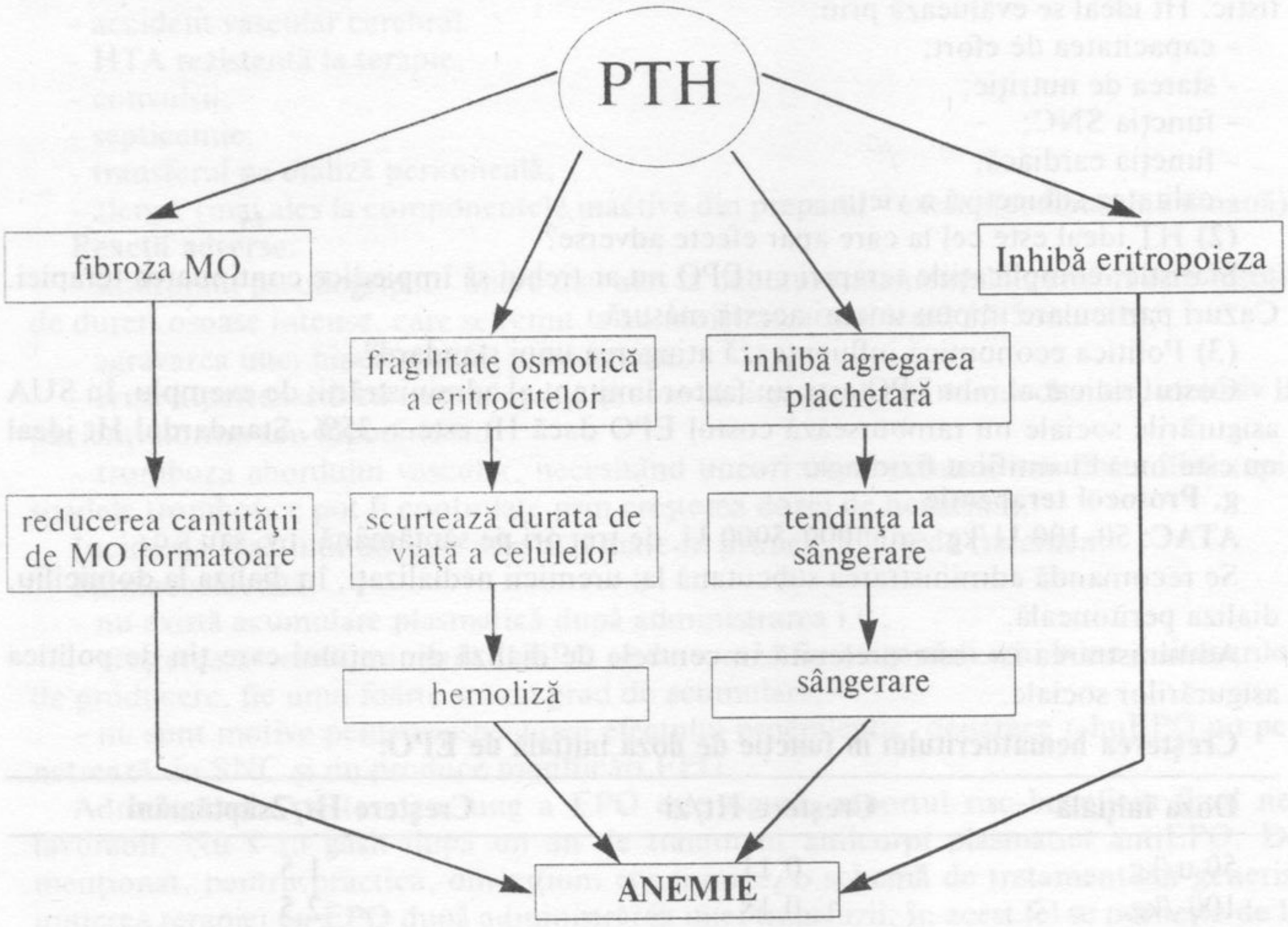
(2) administrarea subcutană este mai eficientă decât administrarea intravenoasă: administrarea s.c. necesită cantităţi mai mici.

Timpul de înjumătăţire (T1/2) este de 4-9 ore după administrare i.v. şi circa 24 ore după administrarea s.c. Absorbţie aproape 100%. Se absoarbe şi prin membrana peritoneală - circa 25%, dar biodisponibilitatea depinde de concentraţia din dializatul peritoneal şi durata timpului de schimb. Este mai puţin eficientă în dializa continuă peritoneală şi mai bine tolerată în dializa peritoneală intermitentă.

(3) Frecvenţa administrării depinde de calea de administrare. Administrarea optimă i.v. este de trei doze săptămânal. Subcutanat este optimă administrarea zilnică de circa o treime din doza săptămânală necesară.

(4) Răspunsul optim necesită depozite integre de fier. La bolnavii cu pierderi de sânge se pot administra până la 1000 mg/zi de fier. Deficienţa de fier survine uşor şi scade eficienţa terapiei cu EPO. Odată atins Ht dorit, doza de EPO se scade şi scade şi necesarul de fier. Depozitele de fier se monitorizează lunar în faza acută de tratament, prin dozarea **feritinei serice** şi a **capacităţii de saturare a transferinei**. Deficienţa de fier impune terapie când saturarea transferinei este < 16-20%, iar feritina serică < 100 ng/ml (dar în administrarea EPO deficienţa funcţională de fier apare şi la nivele normale sau crescute).

(5) Tensiunea arterială poate creşte cu creşterea Ht (în special TA diastolică), dar în timp scade datorită îmbunătăţirii hemodinamicii. Semnificaţia TA depinde de nivelul de plecare. Nu se poate prevedea care bolnavi vor dezvolta HTA semnificativă după administrarea EPO. Unele cazuri de hipotensiune arterială cronică beneficiază de terapia cu EPO.



(6) Anemia este o deficienţă predominant hormonală în IRC şi nu se datorează uremiei. Sângerarea prin disfuncţie trombocitară este ameliorată de EPO, iar durata de viaţă a hematiilor este prelungită.

(7) Infecţiile şi inflamaţiile traumatice - chirurgicale pot bloca răspunsul la EPO. În absenţa deficitului de fier, **inflamaţia** este cea mai frecventă cauză a eşecului terapiei cu EPO. Anemia din bolile inflamatorii sistemice se corectează cu doze mai mari de EPO decât în celelalte cazuri.

Indicatori de inflamaţie acută sunt:
- creşterea acută a feritinei serice;
- scăderea fierului plasmatic;
- scăderea saturaţiei transferinei.

d. Indicaţiile terapiei cu EPO
- bolnavii cu IRC în program de dializă cronică;

- bolnavii cu rejet cronic de grefă;
- bolnavii cu anemie insuficient corectată de transplant;
- uremicii nedializaţi cu anemie severă;
- anemia din unele neoplazii.

e. Mod de prezentare:

- EPREX (epoetin alfa). ERITROGEN, EPOGEN;
- PROCRIT (pentru uremicii nedializaţi);
- flacoane pentru administrare parenterală cu dozaj variabil;
- se depozitează la 2-8°C, ferit de lumină;
- flaconul nu se agită înainte de folosire.

f. Terapia optimă este dificil de cuantificat; variază cu particularităţile fiecărui bolnav.

(1) Care este cantitatea optimă de hematii?

Bolnavii se simt bine la un Ht de 30-33%. Studiile multicentrice care au studiat legătura dintre creşterea Ht şi incidenţa complicaţiilor nu au demonstrat date semnificativ statistic. Ht ideal se evaluează prin:

- capacitatea de efort;
- starea de nutriţie;
- funcţia SNC;
- funcţia cardiacă;
- calitatea subiectivă a vieţii.

(2) HT ideal este cel la care apar efecte adverse?

Statistic, complicaţiile terapiei cu EPO nu ar trebui să împiedice continuarea terapiei. Cazuri particulare impun uneori acestă măsură

(3) Politica economică influenţează atingerea unui standard?

Costul ridicat al r-huEPO este un factor limitant al administrării; de exemplu, în SUA asigurările sociale nu rambursează costul EPO dacă Ht este > 35%. Standardul Ht ideal nu este încă cuantificat fiziologic.

g. Protocol terapeutic

ATAC: 50-100 U/kg. sau 3000-5000 U, de trei ori pe săptămână, i.v. sau s.c.

Se recomandă administrarea subcutană la: uremicii nedializaţi, în dializa la domiciliu, dializa peritoneală.

Administrarea i.v. este preferată în centrele de dializă din raţiuni care ţin de politica asigurărilor sociale.

Creşterea hematocritului în funcţie de doza iniţială de EPO:

Doza iniţială	Creştere Ht/zi	Creştere Ht/2săptămâni
50 u/kg	0,11	1,5
100 /kg	0,18	2,5
150 /kg	0,25	3,5

ÎNTREŢINERE: după 2 săptămâni sau mai devreme dacă Ht a crescut cu $\geq 6\%$, se scade la 75 U/kg/doză, cu reajustare la 2-4 săptămâni în funcţie de starea bolnavului. Doze mai mari sunt justificate la dependenţii de transfuzii, pentru eliminarea necesităţii acestora. La independenţii de transfuzie, doza medie eficientă este de 50 U/kg de trei ori pe săptămână.

Dacă deficitul de fier este demonstrat, se administrează fier per os sau preferabil i.v. (dextran feric) şi se aşteaptă 2 săptămâni înainte de administrarea EPO. Aceasta se poate administra dacă **feritina serică este > 100 ng/ml**. O schemă terapeutică eficientă de administrare a fierului este cu doze mici (10-40 mg) de trei ori pe săptămână i.v. Se obţine o creştere de cel puţin 2 g/dl a Hb, constant menţinută în timp. Ht şi numărul de leucocite cresc paralel cu creşterea Hb. După 2 săptămâni de tratament este evidentă reticulocitoza la toţi pacienţii. Necesarul de EPO variază şi în funcţie de nivelul de Hb bazală (nivelul Hb în pretratament măsurat de 6 ori în 2 săptămâni).

- Hb inițială < 6 g/dl necesar săptămânal 250 - 300 u/kg.
- Hb = 6 - 8 g/dl necesar săptămânal 200 u/kg.
- Hb inițială > 8 g/dl necesar 150 u/kg/săptămână.

La întreruperea tratamentului, Hb scade cu 0,5 g/dl/săptămână.

Doza medie de întreținere este 75-100 u/kg/săptămână (nu sub 25 u/kg, nu peste 300 u/kg).

La Ht >36%, se întrerupe tratamentul până la Ht = 33%, după care se reia tratamentul cu 20u/kg ca doză de întreținere.

Administrarea EPO la uremicii nedializați se face în doze de 150 u/kg de trei ori/săptămână; se începe cu doze mai mici și se crește doza mai lent (astfel încât Ht să crească cu 1% pe săptămână), datorită hipertensiunii mai severe a acestei categorii de bolnavi.

Terapia cu EPO începută înaintea inițierii dializei asigură maximum de eficiență în ceea ce privește capacitatea de recuperare a funcției eritropoietice.

Cauze de întrerupere a administrării:

- transplantarea renală eficientă;
- infarctul miocardic acut;
- accident vascular cerebral;
- HTA rezistentă la terapie;
- convulsii;
- septicemie;
- transferul pe dializă peritoneală;
- alergie (mai ales la componentele inactive din preparat - exemplu, albumina umană).

Reacții adverse:

- sindromul pseudogripal - apare mai ales la debutul tratamentului; uneori este însoțit de dureri osoase intense, care se remit la administrarea mai lentă (3-5 minute);
- agravarea unei hipertensiuni preexistente;
- criză hipertensivă cu encefalopatie și convulsii generalizate tonicoclonice, inclusiv la pacienți normo sau hipotensivi;
- tromboza abordului vascular, necesitând uneori trombectomie sau fibrinoliză (episoadele trombotice pot fi controlate prin creșterea dozei de heparină).

Incidența reacțiilor adverse este mai mare în primele 3 luni de tratament.

Farmacocinetică:

- nu există acumulare plasmatică după administrarea i.v.;
- creșterea nivelului sanguin al EPO se datorează fie oxigenării mai bune a situsurilor de producere, fie unui foarte scăzut grad de acumulare;
- nu sunt motive pentru suspectarea efectului proepileptic, deoarece r-huEPO nu penetrează în SNC și nu produce modificări EEG.

Administrarea pe termen lung a EPO este sigură, raportul risc-beneficiu fiind net favorabil. Nu s-au găsit după un an de tratament anticorpi plasmatici antiEPO. De menționat, pentru practică, din rațiuni economice, o schemă de tratament sui-generis: inițierea terapiei cu EPO după administrarea unei transfuzii; în acest fel se pornește de la un nivel mai ridicat al Ht, plus aportul de fier al transfuziei.

VII. OSTEODISTROFIA RENALĂ

Termenul de osteodistrofie renală (ODR) este folosit pentru a defini patologia scheletică din IRC, adică:

- osteita fibroasă;
- osteomalacia;
- boala aplastică osoasă;
- osteoporoza;
- osteoscleroza.

A. PATOGENIA ODR

1. Vitamina D

Termenul include atât vitamina D_3 (colecalciferol), cât și vitamina D_2 (ergocalciferol).

a. Sinteză

Vitamina D_3 este produsă la nivelul pielii, unde 7-dehidrotahisterolul, sub acţiunea razelor ultraviolete (UV), trece în previtamina D_3, apoi, tot sub acţiunea razelor UV, în vitamina D_3 (colecalciferol). Vitamina D_3, legată de o proteină cu înaltă specificitate (o alfa-2-globulină), suferă prima hidroxilare la nivelul ficatului, unde e transformată în $25(OH)D_3$, formă circulantă de depozit a vitaminei D în organism. La nivelul tubului contort proximal (TCP), $25(OH)D_3$ trece în $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol, forma activă a vitaminei D_3); reacţia este stimulată de: parathormon (PTH), hipofosfatemie, hipocalcemie şi de condiţii fiziologice în care necesităţile de Ca sunt crescute (sarcină, alăptare, perioadă de creştere). $1,25\ (OH)_2D_3$ se leagă de aceeaşi proteină (dar cu afinitate mai mică decât $25(OH)D_3$) şi este transportată la nivelul intestinului, osului, rinichilor, glandelor paratiroide, pancreasului, glandelor salivare şi muşchilor striaţi.

b. Acţiune

(1) la nivelul intestinului creşte absorbţia de calciu (Ca) şi fosfor (P);

(2) la nivelul osului mobilizează Ca în prezenţa PTH şi stimulează mineralizarea osteoidului;

(3) la nivelul glandelor paratiroide are rol în reglarea sintezei de PTH, independent de valorile calcemiei.

c. Mecanismul de acţiune la nivel celular este similar altor hormoni steroidici: prin legare specifică de un receptor citosolic se formează complexul receptor-hormon, care este transportat în nucleu unde induce sinteza de ARNm, care stimulează sinteza de proteine ceea ce duce, în final, la creşterea intrării Ca^{2+} în celulă.

d. Deficitul de vitamină D determină:

- scăderea absorbţiei intestinale de Ca şi, mai puţin, de P, cu apariţia consecutivă a hipocalcemiei;
- hiperparatiroidism (HPTH) secundar şi hipofosfatemie;
- deficit de mineralizare osoasă cu apariţia osteomalaciei;
- miopatie proximală.

Forma $24,25(OH)_2D_3$, produsă tot la nivel renal, are rol necunoscut la om.

2. Parathormonul (PTH)

a. Sinteză, structură

Polipeptid cu 84 aminoacizi, este secretat ca răspuns la variaţiile calcemiei şi stimuli adrenergici. Cele mai mari modificări ale PTH apar la o calcemie între 7,5-10,5 mg/dl; modificări sub sau peste aceste limite au o mică influenţă asupra secreţiei de PTH.

Molecula iniţială de PTH (GM 9500D) este secretată în sânge şi clivată la nivel renal şi hepatic în mai multe fragmente:

- fragmente carboxiterminale (C- terminale), **inactive,** GM=7000D, T1/2=15-60 min.;
- fragmentul aminoterminal, **activ biologic**, GM=3500-4000D, T1/2= 4-5 min., metabolizat la nivel hepatic.

Dozarea PTH prin RIA măsoară de obicei fragmentele C-terminale, care au T1/2 mai mare; acestea, fiind metabolizate la nivel renal, sunt crescute în IRC.

b. Acţiune (prin stimularea sistemului adenilatciclazei):

(1) la nivel renal, stimulează reabsorbţia Ca^{2+} şi conversia $25(OH)D_3$ în $1,25(OH)_2D_3$;

(2) la nivelul osului creşte conversia celulelor mezenchimale în osteoclaste, creşte resorbţia osoasă, activează osteoblastele.

3. Factori patogenici implicaţi în producerea ODR

a. Hipocalcemia şi HPTH secundar, determinate de:

- retenţie de fosfaţi;
- alterarea metabolismului vitaminei D;
- rezistenţa scheletului la PTH;
- scăderea degradării PTH.

b. Defecte ale mineralizării osoase, determinate de:

- sinteză anormală de colagen (datorită alterării metabolismului vitaminei D);

- tulburări de creştere şi maturaţie osoasă;
- acumularea osoasă de aluminiu (Al);
- acumularea osoasă de magneziu (Mg);
- acumularea de pirofosfat;
- scăderea conţinutului de carbonat;
- depozitele osoase de oxalat.

c. Alţi factori cu rol incert

- administrarea de heparină;
- acidoza;
- hipofosfatemia;
- acumularea osoasă de fluoruri;
- absenţa PTH (în cazul paratiroidectomiei totale);
- leziuni iatrogene:
  - anticonvulsivante;
  - paratiroidectomie;
  - vitamina D.

4. Hiperparatiroidismul secundar (HPTH)

Hipocalcemia este factorul care stimulează secreţia de PTH şi determină hiperplazia glandelor paratiroide; se datorează următoarelor modificări din IRC:

a. Hiperfosfatemie

Retenţia de fosfaţi, evidentă la o rată de filtrare glomerulară <25%, produce compensator creşterea secreţiei de PTH, care scade reabsorbţia tubulară de P, cu creşterea fosfaturiei.

b. Tulburări ale metabolismului vitaminei D, manifestate prin scăderea nivelului seric al calcitriolului, care apar din fazele incipiente ale IRC şi produc scăderea absorbţiei intestinale de Ca, osteomalacie, miopatie proximală, hipocalcemie (care nu răspund la tratament cu extracte de PTH).

c. Rezistenţa scheletului la acţiunea PTH

Se datoreşte toxinelor uremice, retenţiei de fosfaţi şi deficitului de $1,25(OH)_2D_3$.

d. Nivelul de referinţă al calcemiei pentru suprimarea secreţiei de PTH

La unii uremici, nivelul prag al calcemiei, necesar pentru a produce supresia secreţiei de PTH, este mult mai mare; aceştia dezvoltă HPTH sever cu hipercalcemie şi hiperplazia glandelor paratiroide, **cu secreţie autonomă de PTH**.

e. Efectul inhibitor direct al $1,25(OH)_2D_3$ asupra secreţiei de PTH

Administrarea de calcitriol suprimă secreţia PTH; la nivelul glandelor paratiroide există receptori pentru calcitriol. Deficitul de calcitriol poate contribui la HPTH secundar.

5. Defectele de mineralizare a osului

Spre deosebire de HPTH, osteomalacia este mai greu de evaluat radiologic.

a. Patogenie

Patogenia tulburărilor de mineralizare a osului este caracterizată prin:

(l) Alterarea metabolismului vitaminei D: de regulă osteomalacia este refractară la tratamentul cu vitamina D_3, fiind datorată acumulării aluminiului la nivel osos. Alterarea metabolismului vitaminei D are rol major în tulburările metabolismului colagenului osos.

(2) Acumularea de aluminiu, care induce osteomalacie, hipercalcemie, encefalopatie, anemie. La dializaţii cu osteomalacie s-a observat creşterea conţinutului în aluminiu (Al) al osului, corelată cu gradul afectării osoase.

Clinic: dureri la nivelul coloanei, slăbiciune musculară proximală, fracturi de coaste, vertebre, pelvis, şold, deformări ale scheletului.

Biochimic: calcemie normală sau uşor crescută, concentraţia P în limitele fosfatemiei dializaţilor, $25(OH)D_3$ normală, fosfataza alcalină serică normală, calcitriol scăzut, PTH mai scăzut decât la ceilalţi dializaţi (! aluminiul se acumulează şi în glandele paratiroide, ducând la scăderea secreţiei şi eliberării PTH).

Există o diferenţă a localizării Al în oase în osteita fibroasă din HPTH secundar şi osteomalacia inclusă de Al: în primul există o distribuţie difuză, în a doua tulburare distribuţia fiind la nivelul frontului de mineralizare .

Sursele de Al sunt: apa folosită pentru prepararea soluţiei de dializă; cartuşele folosite în trecut pentru regenerarea apei de dializă; chelatorii de fosfaţi ce conţin Al (deşi absorbţia intestinală a Al este scăzută, Al se acumulează datorită deprimării funcţiei renale); acidul citric şi citratul de sodiu care cresc absorbţia intestinală a Al.

(3) Hipofosfatemia poate apărea prin supradozaj de chelatori de fosfaţi; există o corelaţie între nivelul scăzut al produsului Ca x P seric şi osteomalacie.

(4) Acidoza scade bicarbonatul din os, ducând la creşterea resorbţiei osoase; se consideră că se foloseşte calciul osos pentru a tampona circa 20 mEq acizi/zi, dar acidoza are rol minor în osteomalacie: tratamentul cu alcaline nu corectează leziunile osoase.

(5) Depozitele osoase de oxalaţi apar la bolnavii cu oxaloză primară sau la cei cu "oxaloză dobândită" (dializaţii "de cursă lungă"); este agravată de ingestia crescută de acid ascorbic. La bolnavii cu IRC oxalatul plasmatic este crescut; la dializaţi oxalemia este şi mai mare dacă ingeră > 500 mg acid ascorbic/zi. **Biopsia osoasă** evidenţiază în acest caz cristale de oxalat, creşterea osteoidului, fibroză trabeculară, celule gigante cu corpi străini (apărute ca reacţie adiacentă la cristalele de oxalat).

B. MODIFICARI HISTOLOGICE OSOASE

1. Osteita fibroasă

Osteita fibroasă apare prin creşterea turn-over-ului osos, asociată cu fibroză peritrabeculară: o parte din osul trabecular este înlocuit de cavităţi de resorbţie pline cu osteoclaste (lacunele lui Howship), care se umplu cu ţesut fibros.

Benzile de colagen iau o conformaţie neregulată, aspect de "ţesătură" (în contrast cu aspectul lamelar normal); acest aranjament determină un răspuns mecanic defectuos al osului la stress şi tendinţă la osteoscleroză.

2. Osteomalacia

Osteomalacia se caracterizează printr-un exces de ţesut osteoid nemineralizat, datorită mineralizării defectuoase a matricei osoase. Caracteristică este creşterea frontului osteoidului nemineralizat. Poate apărea şi în osteita fibroasă, datorită întârzierii mineralizării osteoidului care se formează rapid.

3. Aplazia osoasă

Aplazia osoasă rezultă, de obicei, din toxicitatea aluminică. Cauza principală este inhibiţia sintezei matricei osoase, proces predominant asupra mineralizării. Este caracterizată de acumularea de osteoid exclusiv de tip lamelar, fără resorbţie accentuată şi fără fibroză endostală.

4. Leziuni scheletale mixte

Leziunile scheletate mixte apar în special la tineri, la bolnavii cu hipocalcemie, cu IRC nedializaţi, cu IRC fără tratament cu vitamina D_3. Combină leziuni de osteomalacie cu leziuni de osteită fibroasă.

C. CLINICA ODR

a. Dureri osoase

Durerile osoase continue, vagi, profunde, de intensitate crescândă, sunt localizate la nivelul coloanei lombare, şolduri, genunchi, membre inferioare. Modificările radiologice (Rx) sau bioptice osoase nu se corelează cu simptomele clinice (bolnavi asimptomatici pot avea modificări Rx/bioptice mari). **Cauza:** HPTH secundar sau osteomalacia.

b. Slăbiciunea musculară

Slăbiciunea musculară este greu de evidenţiat când coexistă dureri osoase.

Interesează musculatura proximală: greutate la urcarea scărilor, la ridicarea din poziţia şezândă. **Electromiograma** (EMG) arată anormalităţi uşoare, sugestive pentru miopatie primară. **Histologic:** degenerare difuză de miofibrile, pierderea aranjării normale a benzilor de actină-miozină. **Cauza:** deficitul de vitamina D_3.

c. Pruritul

Este frecvent la uremici; la majoritatea dispare odată cu instituirea dializei. **Cauze ale persistenţei:** creşterea Ca la pacienţii cu HPTH secundar sever cu hipersecreţie autonomă

de PTH (HPTH „terţiar"); supradozaj de vitamina D_3; în timpul infuziei de Ca; soluţie de dializă cu concentraţie crescută de Ca^{2+}. În etiologia pruritului s-au mai incriminat: xerosis-ul, neuropatia periferică, nivelul crescut al histaminei serice. Pruritul poate fi ameliorat prin injecţii i.v. de lidocaină, iradiere cu raze UV, tratamentul cu eritropoietină (terapia cu eritropoietină scade nivelul seric al histaminei, independent de efectul asupra hematocritului). **Tratament:** paratiroidectomie subtotală numai dacă există semne de HPTH secundar.

d. Deformări osoase

Deformările ososase sunt evidente mai ales la copii: curbarea tibiei, femurului; deviaţii osoase datorită alunecării epifizei distale a radiusului, ulnei, epifizei proximale a femurului. **Cauza:** HPTH secundar. **Rx:** zonă radiotransparentă între centrul de osificare epifizar şi metafiză, cauzată de acumularea de os slab mineralizat şi/sau ţesut fibros. Întârzierea în creştere este comună la copiii uremici; cauza probabilă este deficitul nutriţional; iniţierea dializei şi a tratamentului cu vitamina D_3 activă pot avea efecte benefice.

e. Fracturi

Fracturile reprezintă manifestarea sindromului de „**osteopenie de dializă**". Se asociază frecvent cu encefalopatia de dializă. **Cauza:** osteomalacia cu leziuni costale, vertebrale, de şold etc.

f. Periartrita

Periartrita evoluează cu durere acută, tumefierea şi roşeaţa articulaţiei, a structurilor periarticulare, cu lichid articular limpede, fără cristale. **Cauza:** HPTH secundar. **Paraclinic:** fosfatază alcalină (FAlc) crescută, produs [Ca x P] seric crescut, iPTH (parathormon imunoactiv) seric crescut; **Rx:** depozite calcare periarticulare. **Biopsia sinovialei:** cristale de hidroxiapatită. **Tratament** cu AINS (fenilbutazonă, indometacin).

Paratiroidectomia are efect cert.

g. Rupturile spontane de tendoane - apar mai frecvent la nivelul tendoanelor cvadricepsului, degetelor şi au drept cauză HPTH secundar.

h. Calcifilaxia

Este un sindrom caracterizat prin necroze ischemice periferice şi calcificări vasculare: tumefierea violacee, dureroasă a pielii este urmată de ulcerare gangrenoasă a pielii degetelor, coatelor sau ţesutului adipos/muscular al coapselor. Se suprainfectează frecvent; calcificările arteriale interesează media. **Cauza:** HPTH secundar. **Tratament:** paratiroidectomie subtotală cu vindecarea leziunilor în 1-4 săptămâni.

D. BIOCHIMIA ODR

- Hiperfosfatemie/Hipofosfatemie;
- Hipocalcemie/Hipercalcemie;
- Hipermagneziemie;
- Creşterea FAlc;
- Creşterea iPTH seric;
- Scăderea $1,25(OH)_2D_3$ serice;
- Scăderea $24,25(OH)_2D_3$ serice;
- Scăderea calcitoninei;
- Creşterea hidroxiprolinei serice;
- Creşterea osteocalcinei;
- Creşterea cAMP;
- Creşterea Al din os;
- Creşterea Ca şi Mg din piele.

1. Fosfatemia

Factorii ce modifică fosfatemia la dializaţi:

- dieta;
- antiacidele chelatoare de fosfaţi;
- răspunsul scheletului la PTH;
- deficienţa de vitamina D_3 activă şi tratamentul cu D_3 activă;

- frecvenţa, durata, eficienţa dializei;
- alimentaţia parenterală;
- ingestia de cantităţi crescute de Ca.

Hiperfosfatemia este frecventă la dializaţi prin: dieta bogată în P (P din dietă > 2 g/zi), chiar cu administrare concomitentă de $Al(OH)_3$, duce la hiperfosfatemie; tratamentul cu vitamina D_3 (vitamina D_3 creşte absorbţia intestinală a P); HPTH secundar; rebound al hiperfosfatemiei în perioadele interdialitice.

Hipofosfatemia duce şi ea la alterarea mineralizării osoase; poate apărea:
- hipofosfatemie severă în timpul vindecării osoase rapide;
- după nutriţie parenterală cu aminoacizi şi glucoză în cantitate mare.

2. Calcemia

Cel mai frecvent, la uremici există **hipocalcemie** care se normalizează după iniţierea dializei (cauza creşterii calcemiei în timpul dializei este necunoscută; creşterea se produce chiar şi dacă Ca din soluţia de dializă este scăzut).

Diferiţi factori specifici dializei pot influenţa nivelul calcemiei:
- concentraţia Ca în dializat;
- rata de schimb a Ca la nivelul membranei dializorului;
- durata dializei;
- alterări în schimbul Ca între diversele compartimente ale organismului;
- modificări în legarea Ca de albumină;
- prezenţa de complexe ce conţin Ca şi care sunt mai greu dializabile decât Ca ionizat.

Hipercalcemia la dializaţii cronic survine în legătură cu:
- un HPTH secundar manifest sever (HPTH "terţiar"): iPTH seric foarte crescut, asociat cu semne Rx de HPTH secundar. **Cauza** posibilă: hiperplazie de glande paratiroide cu secreţie continuă de PTH!; **Tratament:** paratiroidectomie subtotală;
- osteomalacia de dializă indusă de Al; Al creşte Ca legat din plasmă şi scade Ca ionic; pe măsură ce Ca ionic scade, apare mobilizarea Ca din oase şi interstiţiu în vase, ducând la hipercalcemie. Această hipercalcemie poate fi agravată de doze mici de vitamina D_3, dietă bogată în Ca sau soluţie de dializă cu concentraţie crescută de Ca. Paratiroidectomia este **contraindicată;**
- supradozaj de vitamina D_3, administrare de Ca oral, soluţie de dializă cu Ca crescut.

3. Hipermagniezemia

Este frecventă la dializaţi, rinichiul intervenind în homeostazia Mg. Absorbţia intestinală de Mg este normală la uremici.

Cauze:
- ingestie crescută din dietă;
- abuz de laxative ce conţin Mg sau antiacide chelatoare de fosfaţi, care conţin şi $Mg(OH)_2$;
- dializat cu concentraţie crescută de Mg.

Efecte:
- hipermagneziemia acută suprimă secreţia de PTH şi are efect benefic; hipermagneziemia cronică nu are acelaşi efect supresor pe PTH, deoarece hipocalcemia - asociată hipomagneziemiei cronice - stimulează secreţia de PTH;
- pe termen lung, hipermagneziemia cronică se asociază cu creşterea Mg în oase şi defecte de mineralizare.

4. PTH-ul seric

La majoritatea uremicilor dializaţi, PTH seric este crescut (în special fragmentele C-terminale). Nu există o corelaţie între nivelul crescut al PTH seric şi intensitatea osteitei fibroase. O parte din dializaţi au hipercalcemie şi PTH seric foarte crescut, această asociere caracterizând HPTH "terţiar", autonom.

5. Fosfataza alcalină

Este folosită ca indicator al activităţii osteoblastice crescute. Nivelul ei seric poate fi folosit pentru monitorizarea terapiei ODR cu vitamina D_3 şi preparate de Ca. Uremicii dializaţi pot avea afectare osoasă în cadrul ODR fără modificarea FAlc.

Activitatea crescută a FAlc se corelează cu gradul afectării histologice din osteita fibroasă, dar nu şi cu gradul afectării histologice din osteomalacie.

6. Hidroxiprolina serică

Este crescută la dializaţi, atât cea liberă, cât şi cea legată de peptide. Este folosită ca indice al turnover-ului crescut al colagenului şi al resorbţiei osoase.

7. cAMP

Concentraţia plasmatică este crescută la uremici şi la dializaţi, dar creşterea nu este corelată cu severitatea HPTH secundar.

8. Osteocalcina

Este o proteină necolagenică sintetizată de osteoblaste şi eliberată în plasmă. Concentraţia sa plasmatică reflectă turnover-ul osos. Se corelează cu gradul de fibroză peritrabeculară, cu FAlc, PTH şi $25(OH)D_3$.

9. Aluminemia plasmatică

Nivelul aluminemiei plasmatice reflectă o „încărcare recentă" şi nu se corelează cu Al stocat în ţesuturi. Al plasmatic crescut revine încet la normal în săptămâni-luni după încetarea ingestiei de Al. Al plasmatic este avid pentru legarea de transferină şi albumină, de aceea în timpul hemodializei se înregistrează o uşoară creştere a aluminemiei, chiar când soluţia de dializă este fără Al.

- Normal, Al plasmatic=2-8 μg/l (74-296 micromol/l);
- Al plasmatic între 40-55 μg/l= risc scăzut de toxicitate;
- Al plasmatic peste aceste valori = risc foarte mare de toxicitate aluminică şi de afectare osoasă.

La pacienţii cu Al plasmatic între 150-170 μg/l se poate face **testul cu desferoxamină.** Paratiroidectomia efectuată la bolnavii cu osteită fibroasă şi Al plasmatic crescut au risc mare de a favoriza dezvoltarea osteomalaciei postoperator, deoarece scăderea PTH reduce rata turnover-ului osos şi Al se depune pe frontul de mineralizare. Rata crescută a turnover-ului osos şi concentraţia serică mare a PTH au efect protector împotriva deteriorării osoase Al-induse. La aceşti bolnavi, terapia cu desferioxamină postoperator are eficienţă mai mică, deoarece în absenţa PTH, mobilizarea Al din oase se face cu dificultate.

E. RADIOLOGIA ÎN ODR

1. Eroziunile subperiostale reprezintă cea mai frecventă modificare Rx a HPTH secundar; apar la falange, pelvis, terminaţia distală a claviculelor, suprafaţa inferioară a coastelor, femur, mandibulă, craniu.

Diagnostic pozitiv prin: examen Rx; în 40-50% din cazuri se evidenţiază resorbţie osoasă crescută la biopsie.

Când se asociază excesul de Al, vindecarea prin tratament cu D_3 activă/paratiroidectomie poate să nu se producă: este necesar tratamentul excesului aluminic înaintea oricărei terapii; prezenţa eroziunilor periostale nu exclude coexistenţa bolii osoase induse de Al!

2. Craniu: leziunile dau 4 tipuri de modificări radiologice:

a. difuză, cu aspect de "ground glass" - sticlă mată, cu pierderea marginilor găurilor vasculare şi a canalelor venoase diploice;

b. difuză, cu aspect granular, cea mai frecventă; reprezintă o reţea de spaţii largi resorbite pe tăblia craniană.

c. defecte focale radiotransparente, cu diametrul de 1-3 cm, care se pot asocia cu **a** sau **b**;

d. arii focale de scleroză.

3. Reacţia periostală (neoformarea de os periostal) apare la 10% din uremicii dializaţi cu HPTH secundar. Are aspect de strat extern subţire de os neoformat separat de periostul original printr-o zonă clară; cu timpul osul cortical se poate îngroşa pe măsură ce osul nou format se uneşte cu cel vechi.

Localizare frecventă la metatarsiene, pelvis, tibia distală, mâini.

4. Alterări ale zonei de creştere apar la copiii cu HPTH secundar sau la cei cu rahitism; modificările osoase din cele două afecţiuni trebuie diferenţiate; spre deosebire de rahitism,

în HPTH secundar nu apare lărgirea zonei epifizare, iar neregularitatea zonei radiotransparente metafizare este foarte marcată, se extinde lateral, se asociază cu resorbţie subperiostală corticală; modificările HPTH secundar apar la copiii > 10 ani, cele de rahitism < 5 ani; în HPTH secundar zona radiotransparentă se datoreşte acumulării de ţesut fibros, în rahitism acumulării de ţesut cartilaginos. La copiii cu IRC nedializaţi apare alunecare epifizară asimptomatică sau dureroasă.

5. Osteoscleroza se datoreşte îngroşării şi creşterii numărului de trabecule în osul spongios; apare în special la corpii vertebrali, pelvis, coaste, craniu, oase lungi; este mai frecventă la tineri.

La nivelul coloanei vertebrale produce aspectul clasic de "rugger jersey", cu benzi dense alternând cu benzi clare.

6. Osteomalacia dă rar modificări Rx tipice:

- pseudofracturi (zonele Looser): benzi transparente, perpendiculare pe axul lung al osului; de obicei sunt localizate la nivelul pelvisului, scapulei, oaselor lungi;
- protruzio acetabuli;
- necroză aseptică de cap femural (mai frecventă la bolnavii transplantaţi).

7. Osteopenia

La examenul Rx apare scăderea densităţii osoase. Se poate datora osteomalaciei sau osteoporozei. **"Sindromul de osteopenie de dializă"** este caracterizat prin scăderea masei osoase, dureri osoase şi/sau fracturi, în afara manifestărilor Rx de osteomalacie sau de osteită fibroasă. **Rx:** spaţiu medular lărgit. Nu se vindecă după paratiroidectomie sau tratament cu vitamina D.

F. ALTE EXPLORĂRI

1. Măsurarea conţinutului mineral al osului se face prin:

- absorbţie fotonică combinată cu examene radiografice detaliate; se poate folosi şi la determinarea Ca total al organismului. Se folosesc I^{125} şi $Americium^{241}$ care emit fotoni cu lungimi de undă specifice şi energie joasă;
- scintigrama întregului schelet.

2. Indexul metacarpian (I.M.) se obţine prin măsurarea dimensiunilor corticalei osului metacarpian pe filmele radiografice (al 2-lea metacarpian stâng).

$$I.M. = \frac{\text{grosimea corticalei}}{\text{grosimea totală a osului}}$$

3. Scintigrama osoasă cu Tc^{99m} difosfat detectează modificările osoase şi evoluţia lor sub tratament; difosfatul se acumulează în zonele osoase cu turn-over crescut şi flux sanguin crescut. Captarea crescută a difosfatului simetric la nivelul întregului schelet este o manifestare a osteitei fibroase.

În cazul osteomalaciei, scintigrama este o metodă foarte sensibilă de detectare a fracturilor multiple, chiar în absenţa prezenţei lor pe radiografiile standard. Poate fi folosită şi pentru detectarea calcificărilor extrascheletice, în ţesuturile moi, cum ar fi plămânul.

4. Calcificările ţesuturilor moi se datoresc:

- produsului [Ca x P] crescut;
- HPTH secundar;
- hipermagneziemiei;
- alcalozei;
- injuriei locale a ţesuturilor.

Compoziţia calcificărilor viscerale diferă de cea a depozitelor de calciu periarticulare, intratumorale sau vasculare. **Calcificările viscerale** sunt compuse din microcristale amorfe ce conţin Ca, Mg şi P (asemănătoare cristalelor de whitlockite). **Depozitele de Ca periarticulare** constau în apatită ce conţine carbonat (asemănătoare celei din os); aceste cristale induc reacţie inflamatorie mai frecvent decât microcristalele amorfe. Calcificările pot

afecta sclera (keratopatia în bandă). conjunctiva, pielea, ţesuturile moi periarticulare sau chiar spaţiul intraarticular (condrocalcinoza). **Calcificările miocardice** pot avea consecinţe clinice dramatice: insuficienţă cardiacă, tulburări de conducere. **Calcificările pulmonare** se pot asocia cu tulburări de ventilaţie-perfuzie.

Calcificările vasculare pot fi de două categorii:

- intimale (asemănătoare celor din ateroscleroză): la nivelul arterelor mari şi aortei;
- ale mediei, tipice uremiei, la nivelul arterelor medii şi mari.

Nu duc de obicei la îngustarea lumenului, dar fac dificile efectuarea abordului vascular şi folosirea sa ulterioară, repetată, în cursul hemodializei. Calcificările mediei arteriale se pot asocia cu sindromul de calcifilaxie. Calcificările ţesuturilor moi se corelează cu valori crescute ale [Ca x P] şi PTH seric.

Din motive neexplicate, copiii uremici dezvoltă foarte rar calcificări ale ţesuturilor moi.

G. PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL ODR

1. Obiectivele tratamentului

- suprimarea HPTH secundar;
- menţinerea unei mineralizări normale a osteoidului;
- menţinerea concentraţiilor sanguine ale Ca, Mg şi P în limite apropiate normalului;
- prevenirea calcificărilor extraosoase;
- prevenirea toxicităţii aluminice.

2. Măsuri generale de tratament ale ODR

- prevenirea hiperfosfatemiei;
- suplimentarea de Ca în dietă;
- folosirea unei soluţii de dializă cu o concentraţie adecvată de Ca;
- prevenirea hipermagneziemiei prin scăderea excesului din dietă şi folosirea unor soluţii de dializă cu compoziţie adecvată de Mg;
- H_2O folosită în dializă să conţină minimum de fluoruri şi Al;
- administrarea raţională a heparinei.

a. Controlul hiperfosfatemiei

O dietă cu P > 1-1,2 g/zi poate duce la hiperfosfatemie chiar dacă se administrează concomitent cantităţi crescute de $Al(OH)_3$. Recomandăm o dietă cu 800-1000 mgP/zi (reducerea moderată a P din dietă) asociată cu administrarea de chelatoare de fosfaţi la fiecare masă. Ideal este să se menţină P în predializă între 4,5-6 mg/dl.

Chelatorii de fosfaţi:

(1) geluri ce conţin Al: cele mai folosite sunt $Al(OH)_3$ şi carbonat de Al:
- se găsesc sub formă de gel lichid, capsule;
- sunt absorbabile, existând risc de acumulare a Al;

(2) $CaCO_3$ - poate fi o alternativă a $Al(OH)_3$:
- doze: 4-12 g/zi;
- efecte secundare: hipercalcemie, constipaţie;
- când este administrat ca chelator de fosfaţi, spre deosebire de cazurile când se administrează ca supliment de Ca, trebuie administrat la mese în funcţie de nivelul P; în acest fel, riscul hipercalcemiei scade;
- riscul major este hipercalcemia severă în cazul administrării concomitente de calcitriol;

(3) $MgCO_3$ poate înlocui $Al(OH)_3$.

Terapia cu chelatoare de fosfaţi se face sub monitorizarea strictă a Ca seric şi P seric. Unii bolnavi nu necesită tratament cu chelatoare de fosfaţi, alţii necesită doze foarte mari. Supradozajul determină hipofosfatemie şi depleţie de fosfaţi, agravarea afectării osoase şi osteomalacie.

b. Adaptarea concentraţiei de Ca în soluţia de dializă

Concentraţia standard a Ca în soluţia de dializă este de 3-3,5 mEq/l (1,5-1,75 mmol/l) concentraţia considerată optimă pentru scăderea incidenţei afectării osoase din ODR. Folosirea de concentraţii mai mari nu este benefică în prevenirea afectării osoase din ODR şi creşte riscul depozitării extrascheletice a Ca.

c. Suplimentarea de Ca în dietă

O dietă cu 1,5-2g Ca/zi este suficientă pentru a preveni o balanţă negativă a Ca; suplimentarea cu Ca se poate face prin administrarea de $CaCO_3$, care suprimă HPTH secundar şi îmbunătăţeşte mineralizarea osoasă.

Doza de Ca poate fi scăzută dacă se administrează o formă de vitamina D_3 activă (calcitriol sau alfa $1(OH)D_3$).

d. Prevenirea hipermagneziemiei

Concentraţia de Mg din soluţia de dializă este de 0,5 mEq/l, ceea ce face ca nivelul crescut al magneziemiei din predializă să se apropie de normal, iar Mg din schelet să scadă. Medicamentele care conţin Mg (laxative, antiacide) sunt contraindicate în IRC.

e. Defluorurarea apei de dializă

Fluorul este excretat de rinichi. Pe măsură ce funcţia renală diminuă, fluorul se acumulează în organism, în special în oase. Exista o corelaţie strânsă între conţinutul în fluor al osului şi durata dializei pe de o parte, şi modificările histologice şi radiologice de osteodistrofie, pe de altă parte; incidenţa leziunilor osoase a scăzut după îndepărtarea fluorurilor din apă.

f. Diminuarea concentraţiei de Al din apă

O concentraţie de Al > 10 µg/l în apa folosită pentru prepararea soluţiei de dializă creşte incidenţa osteomalaciei. Defectarea instalaţiei de purificare a apei se poate însoţi de creşterea importantă a Al în apă; monitorizarea aluminemiei pacienţilor dializaţi poate indica acest lucru: o creştere > 50 µg/l la toţi dializaţii sugerează o defecţiune în sistemul de purificare a apei, în timp ce o creştere numai la o parte din dializaţi sugerează supradozaj de Al din dietă.

g. Heparina

În doze crescute modifică mineralizarea osoasă; folosirea de doze mai mici şi hemodializa cu durată mai scurtă scad riscul demineralizării.

3. Măsuri specifice de tratament ale ODR

a. Vitamina D

O parte din dializaţi dezvoltă afectare osoasă, în ciuda restricţiei dietetice de fosfaţi şi a suplimentării orale de Ca: unii prezintă semne de HPTH secundar, alţii osteomalacie sau boală aplastică osoasă.

La cei cu **HPTH secundar** este necesar tratament cu diferite forme de vitamina D: dihidrotahisterol, $25(OH)D_3$, 1-alfa$(OH)D_3$ sau 1,25 $(OH)_2D_3$; administrarea unuia din aceste preparate duce la corectarea clinică şi radiologică a leziunilor osoase, scăderea fosfatazei alcaline, scăderea PTH seric.

În primele 1-2 săptămâni de tratament, P seric scade sau rămâne nemodificat, în ciuda creşterii absorbţiei P produse de vitamina D, sugerând folosirea şi pentru remineralizarea osoasă; ulterior, pe măsură ce rata de remineralizare scade, continuarea stimulării absorbţiei intestinale a Ca şi P poate duce la hipercalcemie şi hiperfosfatemie, ceea ce necesită oprirea tratamentului cu vitamina D.

Dozele sunt diferite pentru diversele forme de vitamina D:

- vitamina D_2 (ergocalciferol) 0,25-5 mg/zi (10.000-200.000 UI/zi);
- dihidrotahisterol 0,25-4 mg/zi;
- calcitriol [$1,25(OH)_2D_3$] 0,20-1 µg/zi;
- 1 alfa hidroxiD_3 [1-alfa$(OH)D_3$] 1-2 µg/zi;
- calcifediol [$25(OH)D_3$] 20-50 µg/zi.

Există 2 categorii de bolnavi cu afectare osoasă, care **nu răspund** la terapia cu diferite forme de vitamina D:

- bolnavi cu PTH seric foarte crescut şi osteită fibroasă la biopsia osoasă, cu calcemie normală sau crescută înainte de tratamentul cu vitamina D şi extrem de crescută după câteva săptămâni de tratament cu vitamina D. Aceştia au hiperplazie paratiroidiană marcată cu creşterea nivelului prag al calcemiei care să suprime secreţia de PTH. **Tratament:** paratiroidectomie sau tratament i.v. cu calcitriol ("paratiroidectomie medicală"), dar numai după excluderea toxicităţii aluminice.
- bolnavi cu osteomalacie sau boală aplastică osoasă, care sub tratament cu vitamina D dezvoltă rapid hipercalcemie: biopsia osoasă indică toxicitatea aluminică drept cauză.

● Alte cauze de lipsă de răspuns la terapia cu vitamina D: acumularea toxică de fier, siliciu, oxalaţi.

b. Paratiroidectomia subtotală/totală

Duce la regresia majorităţii simptomelor de HPTH secundar. În prezent, prin utilizarea de preparate de vitamina D_3 activă, indicaţiile paratiroidectomiei au scăzut.

Indicaţii speciale:

- hipercalcemia, asociată cu semne neurologice, HTA severă, osteită fibroasă la biopsia osoasă, PTH seric crescut, alte semne de HPTH;
- calcifilaxia (ulceraţii ale pielii şi calcificări vasculare);
- prurit rebel, generalizat - indicaţie rară;
- calcificări progresive extrascheletice;
- hiperfosfatemie importantă rezistentă la tratament.

Tehnici chirurgicale:

● **Subtotală:** se lasă pe loc aproximativ 40-60 mg ţesut glandular paratiroidian.

Există risc de recurenţă a HPTH, de aceea se recomandă marcarea ţesutului restant cu un clips metalic sau sutură cu mătase neagră pentru acces chirurgical mai uşor ulterior.

● **Totală cu autotransplantarea paratiroidei:** excizia tuturor glandelor paratiroide (număr variabil de 2 la 6); conservarea la frig a unei părţi din ţesut cu reimplantare în multiple "buzunare" pe faţa laterală a muşchilor flexori ai antebraţului mâinii nedominante.

Evoluţia postoperatorie este grevată de apariţia unor **complicaţii:**

● **Hipocalcemia** este cea mai importantă complicaţie postoperatorie. După paratiroidectomie se produce scăderea dramatică a Ca seric; în absenţa PTH, influxul Ca în os creşte semnificativ; gradul de hipocalcemie este corelat cu severitatea osteitei fibroase.

Hipocalcemia predispune la tetanie şi convulsii, care apar postoperator, după primele dialize (datorită alcalozei indusă de dializă), putând evolua cu fracturi multiple (scapulă, claviculă, femur). Este obligatorie administrarea pre- şi postoperator, 4-6 zile, de calcitriol 0,5-1 μg/zi per os sau 1,5-2 μg i.v.(Calcijex) în timpul şedinţei de dializă. Se administrează de asemenea $CaCO_3$ (aport necesar de 1-2 g Ca).

● **Sindromul de "os flămând"** ("hungry bone") denumeşte asocierea hipocalcemiei apărute postparatiroidectomie cu hipomagneziemie şi hipofosfatemie, cu predominanţa formării osoase asupra resorbţiei. Impune terapie cu doze mari de Ca şi vitamina D până la refacerea osului.

● **Hiperkaliemia** - PTH deţine un rol important în reglarea homeostaziei K+. Hiperkaliemia, chiar uşoară, la un dializat, postoperator, asociată cu hipocalcemia, determină modifcări EKG importante.

● Existenţa **osteomalaciei simptomatice** după paratiroidectomie semnifică o indicaţie eronată pentru intervenţia chirurgicală, cauza hipercalcemiei preoperatorii fiind intoxicaţia cu Al.

c. Tratamentul afectării osoase induse de aluminiu

- identificarea sursei de Al;
- purificarea apei de dializă;
- interzicerea antiacidelor ce conţin Al ($Al(OH)_3$, carbonat de Al, sucralfat) şi înlocuirea cu $CaCO_3$ sau $MgCO_3$;
- evitarea substanţelor care cresc absorbţia Al: acid citric, citrat de sodiu;
- tratament cu agenţi chelatori.

Desferoxamina creşte eliminarea Al prin două mecanisme:

- mobilizează Al din depozitele tisulare, crescând concentraţia serică;
- creşte fracţia ultrafiltrabilă de Al plasmatic.

Al plasmatic este legat de proteine în proporţie de 80-90%, restul fiind fracţiunea ultrafiltrabilă care se epurează puţin prin dializă. După administrare de desferioxamină se formează complexe de aluminoxamină şi feroxamină care sunt mai uşor dializabile, mai ales prin membranele cu porozitate mare. Tratamentul scade conţinutul în Al al osului, iar bioptic se înregistrează îmbunătăţirea mineralizării osoase. Efectele secundare ale drogului sunt severe şi frecvente: hipotensiune, encefalopatie, reacţii alergice cutanate, toxicitate retiniană şi auditivă, trombocitopenie. Doza de siguranţă este de 5-15 mg/kg i.v. la 7-10 zile, în timpul şedinţei de dializă.

VIII. TRATAMENTUL CONVENŢIONAL AL IRC

A. CONSIDERAŢII GENERALE

Înainte de a prezenta elementele esenţiale ale terapiei convenţionale ale IRC, amintim importanţa acurateţii diagnosticului de IRC. În cazul glomerulopatiilor, erorile sunt, de obicei, în exces. Este adesea vorba de glomerulonefrite acute în perioada de stare, care sunt etichetate greşit ca IRC: bolnavul este oliguric, hipertensiv, cu edeme şi valori crescute ale retenţiei azotate. Se poate adăuga anemia, urmare a unei sângerări digestive de cauză iatrogenă pe un ulcer mai vechi sau urmare a unei eventuale terapii anticoagulante pentru o presupusă glomerulonefrită rapid progresivă. Alteori anemia poate fi secundară unei sângerări cu alt sediu, inclusiv renal. Sângerarea digestivă poate, la rândul ei, creşte valorile retenţiei azotate. Criteriile de diferenţiere a diagnosticului sunt, uneori, anamnestice; certitudinea ne este dată de evoluţia bolii. Ca regulă, o hemogramă normală exclude IRC. Dacă anemia lipseşte, valorile crescute ale retenţiei azotate sunt de origine extrarenală. În cazul rinichiului polichistic creatininemia poate depăşi 3 mg%, iar hemograma are valori normale. O anemie la un renal cronic cu valori normale ale retenţiei azotate, chiar în cazul rinichiului polichistic cu hematurie importantă, nu diagnostichează o IRC, ci doar nefropatia respectivă.

În cazul pielonefritei cronice, o acutizare semnificativă a fenomenelor infecţioase poate căpăta aspectul clinic de pielonefrită acută, cu creşteri importante ale valorilor retenţiei azotate dar, de regulă, fără anemie. Uneori terapia convenţională este depăşită de rapiditatea instalării/acutizării fenomenelor de prăbuşire a funcţiei renale, ceea ce impune instalarea terapiei de substituţie, cu precizare ulterioară a diagnosticului. Un exemplu în acest sens îl constituie endocardita bacteriană cu atingere renală care poate avea aspect de pielonefrită acută descendentă, glomerulopatie cu evoluţie imprevizibilă, abces renal etc.

În cazul evoluţiei printr-un episod pielonefritic acut hipertoxic, uropatia obstructivă impune hemodializa şi terapia antiinfecţioasă energică. Ridicarea ulterioară a obstacolului poate reduce gradul de insuficienţă renală (valorile retenţiei azotate pot reveni ulterior la normal, iar leziunile interstiţiale se pot remite).

Diagnosticarea precoce a tulburărilor metabolismului calciului (exemplu: hiperparatiroidism, sarcoidoză, sindrom milk-alcali) poate opri sau atenua evoluţia unei IRC.

Desigur, situaţiile clinice sunt extrem de diferite. Ca regulă generală, **glomerulopatiile nu beneficiază de terapie patogenică dacă au ajuns în stadiul de IRC.** Excepţie fac: glomerulopatia din LES şi alte glomerulopatii secundare. **Nefropatiile interstiţiale bacteriene reprezintă o "cauză tratabilă" de IRC, dar rezultatele terapiei sunt slabe**, chiar dacă medicaţia antimicrobiană este corect condusă. Concentraţia urinară a antibioticelor atinge rar niveluri bactericide din cauza leziunilor tubulare, iar vindecarea (iluzorie?) a leziunilor interstiţiale se face prin leziuni fibrosclerotice care agravează disfuncţionalitatea renală.

Menţionăm importanţa elementelor supraadăugate (dezechilibre hidroelectrolitice, insuficienţă cardiacă, hemoliză etc.) care pot agrava o IRC sau, pe fondul unei nefropatii cronice "stabile", pot crea tabloul fals al unei IRC. Astfel spus, "azotemia extrarenală" poate fi etichetată ca IRC. Amintim acest lucru deoarece el reprezintă unul din elementele pentru care considerăm falsă definiţia "IRA este o imposibilitate a asigurării homeostaziei apărută în urma unei boli care afectează rinichi anterior sănătoşi".

În prezentarea terapiei convenţionale vom căuta să precizăm relaţia între diferitele boli renale şi eventualele elemente ale disfuncţiei pe care o produc. Această diversitate este semnificativă în stadiul compensat al IRC şi reia discuţiile privitoare la teoria nefronului intact. Cu cât gradul IRC creşte, diferenţele sindromului IRC, în funcţie de etiologie, se şterg; în stadiul uremic sunt, de regulă, absente.

B. OBIECTIVELE TRATAMENTUL CONVENŢIONAL ÎN IRC sunt:

- să întârzie intrarea în hemodializă controlând factorii de progresie ai IRC (în special HTA, aportul protidic, aportul de sare);
- să prevină eventualele riscuri, cum ar fi vaccinările;

- să pregătească bolnavul pentru HD, atunci când este nevoie;
- să prevină unele complicaţii ale IRC: hiperparatiroidismul, anemia;
- să evite medicamentele sau alte substanţe nefrotoxice;
- să protejeze vasele pentru a avea abord vascular necesar HD.

Abilitatea sistemelor tampon intra şi extracelulare de a neutraliza ionii de hidrogen reţinuţi este remarcabilă dacă prăbuşirea funcţiei renale se produce lent. Mecanismele compensatoare ale organismului uman sunt satisfăcătoare, dar cu caracter individual net. Astfel, putem întâlni bolnavi în comă la o uremie 200 mg% şi creatininemie de 6 mg% (exemplu, bătrâni) şi bolnavi cu uremie de 600 mg% şi creatininemie peste 20 mg% care sunt prezenţi în mediu, se deplasează. Exemplul cel mai şocant este cel al bolnavilor cu rinichi polichistic, care ajung uneori în servicii de hematologie datorită palorii pe care o au; paraclinic ureea este de peste 300 mg%, creatininemia peste 6 mg%, hematocritul 25-30%, iar simptomatologia este minimă. În acelaşi timp, un bolnav cu o afecţiune renală bilaterală care se acutizează poate evolua dramatic în absenţa terapiei de substituţie. Nu trebuie uitat că fiecare bolnav are particularităţile lui, bolile lui asociate, vârsta, starea de nutriţie etc., că, în fond, tratăm bolnavul şi nu datele de laborator. Această „lozincă" este familiară practicienilor care se bazează mai mult pe elementele semiologice decât pe datele paraclinice dubioase sau incomplete pe care le au la îndemână.

Două sunt elementele clinice importante care pot sugera un **prognostic favorabil**: diureza peste 1000 ml/24h şi absenţa HTA. Modificările hidroelectrolitice şi acidobazice sunt relativ uşor de corectat, dar pentru o perioadă scurtă. Agravarea acestor tulburări are un singur tratament: hemodializa.

C. PROFILAXIA PROGRESIEI IRC

1. Dieta

Prescripţiile nutriţionale din IRC au drept scop limitarea efectului presiunilor şi fluxurilor glomerulare crescute şi prevenirea tulburărilor metabolismului fosfocalcic şi a ODR. O dietă hipoproteică şi restrictivă în fosfaţi, aplicată încă din fazele precoce ale IRC, s-a dovedit a încetini progresia IRC şi a preveni ODR. Încetinirea progresiei IRC prin măsuri dietetice diferă în funcţie de:

- boala etiologică de bază: progresia către IRC este mai rapidă în GNC (datorită leziunilor renale persistente prin mecanisme mediate imun) şi în boala polichistică renală (datorită creşterii continue a chisturilor);
- prezenţa HTA - grăbeşte evoluţia;
- proteinuria de rang nefrotic corticorezistentă se însoţeşte de o deteriorare mai rapidă a funcţiei renale; acest efect se datorează mai mult tulburărilor endocrine şi metabolice asociate sindromului nefrotic decît proteinuriei per se;
- gradul deteriorării funcţiei renale în momentul aplicării unei diete hipoproteice; cele mai bune rezultate se obţin cînd dieta hipoproteică se aplică din fazele precoce (creatinină sanguină 1,5 - 2 mg/dl); tardiv (creatinină sanguină > 4mg /dl) efectul este mai slab.

Complianţa dietei hipoproteice trebuie controlată prin istoricul bolnavului, măsurarea proteinelor serice şi a proteinelor urinare, a ureei sanguine (reflectă aportul proteic) şi a ureei urinare (reflectă gradul deteriorării funcţiei renale), măsurători antropometrice. Prin acestea se verifică dacă dieta hipoproteică nu duce la depleţie progresivă de proteine sau malnutriţie.

2. Alte măsuri profilactice

a. Tratamentul HTA

Reducerea valorilor TA menţine funcţia renală şi prelungeşte evoluţia IRC.

HTA produce vasoconstricţie şi scleroză vasculară glomerulară, crescând presiunea şi fluxul în capilarele glomerulare, având ca traducere morfologică leziuni mezangiale şi de glomeruloscleroză.

Anumite medicamente antihipertensive pot avea efecte hemodinamice nedorite: combinaţia hidralazină + rezerpină + furosemid sau clonidină + dihidralazină + furosemid scad efectiv tensiunea dar, prin efectul dilatator predominant pe arteriola aferentă, cresc presiunea capilară intraglomerulară, agravând leziunile glomerulare.

Enalaprilul, prin efectul vasodilatator predominant pe arteriola eferentă, are efecte favorabile asupra leziunillor renale, scăzând TA sistemică, presiunea hidrostatică glomerulară, proteinuria.

Alte antihipertensive cu efect favorabil:
- nifedipina 20 - 60 mg/zi;
- verapamil 80 - 160 mg/zi;
- diltiazem 30 - 180 mg/zi;
- captopril 25 - 100 mg/zi:
- enalapril 5 - 40 mg/zi.

b. Tratamentul tulburărilor metabolismului fosfocalcic

Hiperfosfatemia secundară hipofosfaturiei este factorul esenţial al tulburărilor din ODR; ea poate apare încă din fazele precoce ale IRC (înainte de depistarea unei scăderi semnificative a RFG) şi este iniţial tranzitorie şi postprandială, ulterior devenind permanentă.

Prevenirea ODR se începe din fazele precoce ale IRC (RFG 30-70 ml/min) prin:
- scăderea fosfaţilor din dietă la 600-700 mg/zi;
- calciu în dietă 1000-1500 mg/zi;
- administrarea de metaboliţi ai vitaminei D:

1,25 (OH)D_3 0,25-1 μg/zi
1alfa (OH)D_3 0,5-1 μg/zi.

c. Tratarea tulburărilor metabolismului acidului uric

În IRC acidul uric sanguin este crescut şi excreţia sa bazală este redusă. Deşi rinichiul reprezintă calea principală a eliminării acidului uric, creşterea lui în sânge nu este un factor predictiv al RFG datorită creşterii excreţiei sale extrarenale în fazele avansate ale IRC (10-30% din uratul total se elimină prin intestin unde este degradat de uricazele bacteriene). De aceea hiperuricemia este moderată în fazele avansate ale IRC. Deşi teoretic ar contribui la progresia leziunillor renale prin depozitele de uraţi în interstiţiu (fibroză interstiţială), practic acest lucru apare foarte rar. Ca urmare, hiperuricemia este nedăunătoare, mai ales în prezenţa dietei hipoproteice şi necesită tratament cu allopurinol (100 mg/zi cu reducere la 50 mg/zi când RFG scade <10 ml/min) doar dacă acidul uric sanguin depăşeşte 10 mg/dl.

D. TRATAMENTUL IRC

Tratamentul conservator al IRC se aplică până în momentul necesităţii tratamentului dialitic (creatinina sanguină 8-10 mg/dl, RFG 10-50% din normal).

Componentele IRC care necesită tratament sunt:
- HTA;
- tulburările hidroelectrolitice;
- ITU;
- obstrucţia tractului urinar;
- insuficienţa cardiacă congestivă.

1. Diagnosticul şi tratamentul cauzelor reversibile care agravează IRC

Decelarea şi tratarea factorilor reversibili ce ar putea contribui la agravarea IRC sunt foarte importante; acest lucru se aplică la pacienţii cu deteriorare rapidă, inexplicabilă a funcţiei renale. Evoluţia IRC este mai **lentă** în nefropatiile interstiţiale, nefrocalcinoză, obstrucţii parţiale, nefropatia Ig A; **intermediară** în GNC, sindromul Alport; **rapidă** în diabetul juvenil, GN extracapilară, vasculite.

a. Deshidratarea

Cauze:
- vărsături, diaree;
- transpiraţii în climat cald;
- supradozaj de diuretice;
- scăderea aportului de lichide;
- boli renale ce predispun la pierderi renale de apă şi electroliţi: nefropatia analgetică, boala polichistică renală, acidoza tubulară renală;
- febră.

Cauzele corectabile ale vărsăturilor (intoxicaţie digitalică, boli abdominale coexistente, alcoolism) sau ale pierderilor electrolitice renale (abuz de diuretice, alcaloza metabolică acută din cadrul vărsăturilor, hiperglicemia necontrolată, cetoacidoza diabetică, administrarea de agenţi osmotici neresorbabili, de exemplu manitol) trebuie controlate şi tratate/ evitate.

Diagnosticul depleţiei de volum (însoţită frecvent de azotemie prerenală) în IRC se face pe criterii clinice:

- scăderea turgor-ului cutanat;
- uscăciunea globilor oculari;
- absenţa transpiraţiei axilare, uscăciunea mucoaselor;
- dereglare circulatorie ortostatică (modificarea TA şi AV cu > 15% la trecerea din clino în ortostatism);
- scăderea presiunii venoase centrale, dacă e posibilă măsurarea ei (< 5 mmHg);
- presiune pulmonară medie scăzută (<7 mmHg).

Laborator:

- creşterea recentă a Ht şi a concentraţiei proteinelor totale;
- creştere disproporţionată a ureei serice faţă de creatinina serică (raport >10/1);
- urină relativ concentrată (Osm u > 500 mOsm/kgH_2O dacă RFG nu este foarte mică).

Tratamentul constă în aport adecvat de lichide şi electroliţi, la nevoie i.v., până se restabileşte diureza (> 40 ml/oră) sau până la un total de 3000 ml. Ulterior pacientul trebuie reevaluat clinic şi paraclinic pentru a preveni supraîncărcarea cu lichide. La un aport de peste 3000 ml/24 ore, datorită capacităţii renale scăzute de a excreta apa liberă şi electroliţii, mai ales la pacienţii trataţi cu diuretice sau dietă hiposodată, există riscul intoxicaţiei cu apă.

b. Infecţii de tract urinar (ITU)

De obicei, ITU necomplicate nu reprezintă o cauză frecventă a progresiei IRC. ITU pot agrava IRC şi necesită tratament cînd se asociază cu anomalii urologice, calculi, obstrucţie postrenală sau vezică neurologică. Pentru diagnostic sunt necesare: examen clinic radiografie renală simplă, echografie abdominală, uneori tomografie computerizată. De obicei nu se efectuează urografie intravenoasă pentru că agravează (anulează!) funcţia renală.

La pacienţii cu IRC secundară unei nefropatii interstiţiale nespecifice bacteriene există frecvent bacteriemie, microabcese intrarenale sau necroză papilară; tratamentul constă în corecţie chirurgicală (dacă este posibilă) şi antibioterapie conform antibiogramei (germenii sunt adesea multirezistenţi); în absenţa antibiogramei, se administrează gentamicină (în doze adecvate gradului de afectare renală) şi/sau peniciline sau cefalosporine cu spectru larg.

Este necesară monitorizarea creatininei serice pe parcursul tratamentului.

c. Obstrucţia de tract urinar

Cauze:

- necroză papilară diabetică;
- necroză papilară în abuzul de fenacetină;
- litiază ureterală;
- hiperplazie de prostată;
- stricturi uretrale;
- retenţie vezicală la cei ce fac tratament cu antidepresive triciclice.

Diagnosticul paraclinic se stabileşte prin:

- ecografie reno-vezicală (trebuie repetată după 24-48 de ore întrucît distensia poate fi absentă în primele ore ale obstrucţiei);
- radiografie renală simplă: calculi, papile calcificate.

Clinica este de obicei atipică sau absentă.

d. Insuficienţa cardiacă congestivă

Produce scăderea RFG prin scăderea DC. Dacă există semne clinice de congestie (dispnee cu ortopnee, revărsat pleural, jugulare turgescente, hepatomegalie cu reflux hepatojugular, edeme ale membrelor inferioare, congestie pulmonară etc.) trebuie făcut **diagnosticul diferenţial** cu:

- congestie circulatorie extracardiacă;
- insuficienţă miocardică intrinsecă sau ambele.

Metode: măsurarea DC sau a timpilor de circulaţie (metode invazive) sau prin ecocardiografie (măsurarea fracţiei de ejecţie: scăzută în insuficienţa miocardică - de exemplu IMA), normală în congestia circulatorie extracardiacă - exemplu supraîncărcare volemică).

Cauze ale insuficienţei cardiace (de identificat şi tratat):
- IMA, frecvent indolor la diabetici;
- BCI;
- HTA;
- alcoolism;
- amiloidoză;
- pericardita.

Tratamentul congestiei circulatorii de cauză extracardiacă constă în administrarea de diuretice de ansă şi restricţie lichidiană. Dacă nu este posibilă diferenţerea dintre cele 2 cauze şi pacientul rămâne simptomatic după administrarea de diuretice şi controlarea TA, se face tratament de probă cu tonicardiace. Atât pentru tratamentul HTA, cât şi al ICC se pot folosi IEC (captopril, enalapril) care scad postsarcina, dar necesită reducerea dozei în funcţie de stadiul IRC pentru că IEC se elimină renal.

Anemia contribuie rar la insuficienţa cardiacă dacă Hb este > 7 g/dl, cu excepţia vârstnicilor sau a pacienţilor cu BCI.

IRC nu reprezintă o contraindicaţie pentru chirurgie coronariană; coronarografia trebuie evitată datorită capacităţii substanţelor de contrast de a induce insuficienţă renală.

e. HTA necontrolabilă (inclusiv HTA malignă)

Prevalenţa HTA creşte pe măsura degradării funcţiei renale. Practic, 90% din uremici au HTA (lipseşte la pacienţii cu boli renale ce pierd sodiu); un număr mare de pacienţi au HTA cu evoluţie malignă; incidenţa HTA maligne este mai mare la cei cu boli parenchimatoase renale decât la cei cu HTA esenţială.

Prin tratarea HTA este posibil ca autoreglarea renală să fie afectată şi azotemia să crească; acest lucru trebuie însă făcut deoarece, în perioada de dializă şi transplant, efectele pe termen lung ale HTA necontrolate sunt mult mai severe decât ale uremiei.

Dacă HTA este refractară la tratament, trebuie luat în considerare diagnosticul de obstrucţie uni/bilaterală de arteră renală, în special la vârstnicii cu DZ; diagnosticul se pune prin auscultaţie abdominală, echografie Doppler, angiografie (substanţele de contrast pot deteriora funcţia renală).

f. Catabolism

Hiperazotemia poate fi rezultatul dietei hiperproteice, a supraalimentarii parenterale cu aminoacizi, a alimentaţiei pe sondă nazogastrică la comatoşi; în acest caz există o creştere disproporţionată a ureei faţă de creatinină. Ureea şi creatinina pot creşte - valori comparabile, proporţionale - la cei înfometaţi sau trataţi cu corticoizi, chiar în absenţa unei modificări a RFG.

g. Nefrotoxicitatea medicamentoasă
- diureticele produc hipovolemie;
- inhibitorii ciclooxigenazei (indometacin, aspirină) scad RFG în special la nefrotici, la cei cu LES, GN, insuficienţă hepatică;
- antibioticele nefrotoxice (aminoglicozidele, amfotericina etc) pot produce alterarea reversibilă sau ireversibilă a funcţiei renale, chiar în doze uzuale;
- diureticele, allopurinolul pot produce nefrită interstiţială;
- intoxicaţia digitalică, pe cale indirectă prin vărsături sau aritmii, poate produce deteriorarea IRC.

h. Nefrotoxicitatea substanţelor de contrast

Administrarea de substanţe de contrast în IRC, în special la diabetici sau la cei cu nefropatie mielomatoasă, se poate însoţi de obstrucţie intratubulară cu IRA, frecvent ireversibilă. Poate apărea după UIV, colecistografie, angiografie, TC. De aceea, trebuie utilizată, când este posibil, numai ecografia. Dacă nu, pacientul trebuie hidratat adecvat înaintea administrării substanţei de contrast (ceea ce scade calitatea imaginilor obţinute!!) şi este necesară monitorizarea funcţiei renale (nu ajunge numai monitorizarea diurezei pentru că frecvent IRA este poliurică).

i. Tromboza de venă renală

Poate produce deteriorarea bruscă a IRC la un nefrotic; frecvent poate fi asimptomatică; este suspectată când apare asimetrie renală brusc instalată. **Diagnostic de certitudine:** cavografia renală sau flebografia renală. **Tratament:** liza trombusului cu streptokinază, urokinază sau anticoagulante.

j. Hipercalcemia

Poate agrava IRC.

Cauze diverse:

- tumori (sindroame paraneoplazice), mielom multiplu;
- HPTH;
- intoxicaţie cu vitamina D;
- administrarea p.o. de săruri de Ca, în special $CaCO_3$ sau citrat de Ca (pentru acidoză).

Obiectivul principal al terapiei este asigurarea unei natriureze intense prin administrarea de cantităţi crescute de lichide (5-10 l/zi, în funcţie de severitatea hipercalcemiei, cu monitorizarea PVC) + doze mari de furosemid.

Dacă hipercalcemia rezultă din hiperabsorbţie intestinală: dietă hipocalcemică şi administrare p.o. de fosfat de celuloză (3 x 20 g/zi).

În intoxicaţia cu vitamina D: corticosteroizi.

În tumori: mithramicin 10-20 μg/kg într-o singură injecţie.

k. Complicaţii ale sarcinii

Deşi majoritatea bolnavelor cu IRC sunt infertile, la uremicele compensate este necesară prescripţia de rutină de măsuri anticoncepţionale. Cu excepţia pacientelor cu HTA şi a celor cu LES, sarcina nu are efecte adverse asupra funcţiei renale; ca urmare trebuie monitorizată, dar nu întreruptă; întreruperea se indică când HTA nu se normalizează (risc crescut de eclampsie) după repaus la pat în decubit lateral stâng şi medicaţie antihipertensivă.

2. Măsuri specifice de tratament conservator în uremie

a. Aportul de lichide

La o dietă normală, un pacient trebuie să excrete zilnic aproximativ 600 mOsm/zi. Datorită capacităţii reduse de concentrare urinară (maximum 300-500 mOsm/kg H_2O) şi a unui aport oral de 1,5-2 l/zi, este necesară menţinerea balanţei externe a lichidelor pentru a preveni pe de o parte deshidratarea (ceea ce ar creşte azotemia) şi pe de cealaltă parte hiperhidratarea (în special intoxicaţia cu apă şi hiponatremia datorită scăderii capacităţii renale de a excreta apă liberă şi electroliţi).

Dacă există pierderi adiţionale de lichide (transpiraţii, diaree, vărsături, febră) aportul de lichide trebuie crescut; deseori este necesară administrarea în perfuzie a lichidelor: 1/2 ser fiziologic, 1/2 glucoză 5%, cu monitorizarea diurezei, tensiunii arteriale, greutăţii corporale, funcţiei cardiace (risc de IVS acută).

b. Aportul de sodiu

Restricţia de sodiu - ca regulă generală la uremici - este o greşeală. În faţa unui bolnav uremic, practicianul va prefera tratarea unui bolnav cu TA normală şi care are ca substrat al IRC o nefropatie interstiţială (care evoluează cu pierdere de Na!); regimul alimentar normo-hipersodat (cu eventuală suplimentare parenterală de NaCl) va creşte diureza şi va reduce valorile retenţiei azotate!

Opusul acestei situaţii este recomandarea de rutină a sodiului la toţi bolnavii renali pentru a creşte osmolaritatea plasmei şi volemia, ceea ce ar creşte diureza; bolnavii aflaţi într-un episod oliguric secundar acutizării afecţiunii cauzale (mai ales glomerulopatii) vor instala rapid insuficienţă ventriculară stângă acută deseori fatală în absenţa mijloacelor de epurare extrarenală (răspunsul la diuretice este cvasinul, flebotomia va accentua anemia, tonicardiacul este ineficient etc.).

Controlul medicamentos al HTA nu permite un aport normal sau crescut de sodiu datorită aceluiaşi risc de IVS sau al acceselor hipertensive.

Restricţia de sodiu trebuie aplicată numai la cei cu HTA severă, stază pulmonară, edeme periferice. Unele medicamente ce conţin Na (exemplu penicilină) trebuie administrate cu prudenţă. Datorită tendinţei multor uremici de a pierde Na, este mai înţelept de a lăsa un anumit grad de edeme periferice reziduale pentru siguranţă.

c. Dieta hipoproteică

Deşi produşii finali ai metabolismului proteic nu reprezintă "toxine uremice" per se şi uremia este o stare hipercatabolică, dieta hipoproteică s-a dovedit a reduce simptomele uremiei. Deşi nu s-a stabilit exact cât din proteinele din dietă este reprezentat de aminoacizi esenţiali, uremicii trebuie să consume proteine cu valoare biologică înaltă. Restricţia de proteine scade progresia către uremie a unor boli renale, în special a bolilor glomerulare (hiperperfuzia glomerulară indusă de proteine contribuie la autoperpetuarea leziunilor renale şi deteriorarea funcţiei renale); acest lucru este valabil şi la nefrotici, deoarece s-a demonstrat că o dietă hipoproteică poate reduce proteinuria prin normalizarea balanţei proteice, dar aceşti pacienţi trebuie atent monitorizaţi pentru a preveni malnutriţia proteică. Stabilirea aportului zilnic de proteine se face pe baza cifrei ureei urinare, conform formulei: uree urinară (g/24 ore) x 3 + 15 g = proteine /zi (g/24 ore).

Regimurile alimentare hipoproteice „istorice" scad valorile retenţiei azotate şi simptomele intoxicaţiei uremice dar, în timp, bolnavul se emaciază şi „beneficiul" iniţial al dietei hipoproteice nu mai poate fi luat în considerare. Un uremic tarat de un regim hipoproteic prelungit nu va avea o evoluţie bună după iniţierea terapiei prin HD sau CAPD.

d. HTA

HTA grăbeşte deteriorarea funcţiei renale, necesitând tratament; la diabetici, riscul hemoragiei retiniene se corelează cu nivelul TAS, chiar când aceasta este cuprinsă în limitele normalului.

Clasic se consideră că TAS trebuie menţinută la valori între 150-170 mmHg; valorile peste 170 mmHg ar agrava leziunile de nefroscleroză, iar cele sub 150 mmHg ar scădea RFG. Astăzi se consideră că valorile TAS trebuie aduse, treptat, la valorile unui subiect normal.

Scăderea TAS de la 140 mmHg la 120 mmHg prin tratament cu IEC la diabetici cu microproteinurie a dus la scăderea proteinuriei şi deci a evoluţiei bolii; aceasta indică că limita superioară a unei TA normale (140 mmHg) poate fi dăunătoare pe microcirculaţia glomerulară lezată anterior.

- IEC sunt superioare altor antihipertensive datorită efectului de scădere a presiunii capilare glomerulare; sub tratament cu IEC, creatinina serică poate creşte; dacă creşterea este semnificativă, trebuie excluse hipovolemia (secundară abuzului de diuretice), acutizarea bolii de fond, boala renovasculară. La pacienţii cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic, IEC pot produce IRA, de obicei reversibilă. La vârstnicii cu IRC, poate apărea stenoza renovasculară aterosclerotică (IRC produce ateroscleroză „galopantă").
- Dintre diuretice, tiazidicele sunt ineficiente la RFG <30 ml/min, diureticele care economisesc K sunt contraindicate. Sunt indicate numai diuretice de ansă (furosemid 40-200 mg/zi).
- Unele antihipertensive (alfa metil dopa, atenolol, pindolol, captopril, enalapril) se acumulează în IRC. Supradozarea lor apare rar deoarece posologia este dictată de valorile TA.
- La pacienţii cu HTA severă, valorile TA se pot de obicei controla prin combinaţia: diuretic de ansă (furosemid) + IEC (captopril, enalapril) + blocante de Ca /sau beta blocante/sau vasodilatatoare (prazosin, minoxidil).

e. Metabolismul fosfocalcic

Există 3 mecanisme ce contribuie la ODR:

- hipocalcemia şi HPTH secundar;
- retenţia renală de fosfaţi şi hiperfosfatemia;
- scăderea producţiei renale de 1,25 $(OH)_2D_3$ (metabolitul activ al vitaminei D).

Terapia ODR constă în:

- preparate de Ca p.o. dacă există hipocalcemie (1 g/zi sub formă de $CaCO_3$);
- administrarea de chelatoare de fosfaţi:
  - $CaCO_3$ are avantajul dublu al aportului de Ca şi scăderii absorbţiei intestinale de fosfaţi;

- dacă $CaCO_3$ singur este ineficient, se asociază cu $Al(OH)_3$ (sau alte preparate de Al); la o aluminemie > 100-150 mg/l se renunţă la asociere;
- $CaCO_3$ se poate asocia cu $MgCO_3$: efectele secundare sunt diaree şi hipermagneziemie;

- administrarea p.o. de 1,25 $(OH)_2D_3$:
  - la pacienţii asimptomatici, doze zilnice de 0,25 μg asigură normocalcemia şi normocalciuria;
  - la pacienţii cu semne biochimice de boală osoasă activă (fosfataza alcalină crescută), la cei cu hipercalcemie moderată sau normocalcemie cu hiperfosfatemie severă sunt necesare doze mai mari de 1,25 $(OH)_2D_3$ (0,5-1,5 μg/zi) sau vitamina D parenteral (50-200 μg/zi 25 $(OH)D_3$ sau 20.000 - 40.000 UI/zi vitamina D).

Datorită riscului de calcificări ale ţesuturilor moi, metaboliţii vitaminei D trebuie administraţi numai după normalizarea fosfatemiei. Tratamentul trebuie efectuat cu monitorizarea Ca urinar şi seric şi a fosfatazei alcaline. De obicei, toxicitatea metaboliţilor de vitamina D se instalează când fosfataza alcalină începe să scadă. Riscul hipercalcemiei sub tratament cu vitamina D este crescut de imobilizare, ingestie redusă de lichide, tratament concomitent cu $CaCO_3$. Eficienţa terapiei trebuie controlată la 8 săptămâni prin radiografii osoase şi dozarea fosfatazei alcaline.

La pacienţii cu hipercalcemie severă (>12 mg/dl) sau hiperfosfatemie rezistentă la tratament cu chelatori per os, administrarea de metaboliţi de vitamină D este contraindicată, fiind necesară paratiroidectomia parţială sau totală cu autotransplant de ţesut paratiroidian în muşchii antebraţului.

Scăderea nivelului seric al 25(OH)D nu este o trăsătură specifică uremiei; ea poate apare la renali şi din alte cauze:

- scăderea producţiei vitaminei D în piele, datorită melanozei;
- scăderea expunerii la soare;
- medicamente (fenobarbital) care stimulează enzimele microsomale hepatice;
- pierderile renale, în sindromul nefrotic, de proteină ce leagă vitamina D sau/şi metaboliţi de vitamină D.

f. Anemia

Anemia din IRC este multifactorială:

- pierderi gastro-intestinale;
- scăderea duratei medii de viaţă a eritrocitelor;
- **scăderea producţiei renale de eritropoietină**;
- acumularea de inhibitori ai eritropoiezei.

Datorită mecanismelor adaptative (cum ar fi scăderea afinităţii Hb pentru oxigen), anemia este bine tolerată de uremici. Chiar în fazele terminale ale IRC, Hb nu scade sub 7g/dl.

Dacă anemia este prezentă din fazele precoce ale IRC (RFG < 30-50 ml/min) sau este exagerată (Hb < 7) trebuie căutate alte cauze şi, pe cât posibil, tratate:

- deficienţa de fier (se evidenţiază prin măsurarea feritinei serice sau studiul măduvei osoase; excepţie fac bolile hepatice sau infecţiile, în care este normală);
- deficienţa de folaţi;
- pierderi gastrointestinale;
- malnutriţia;
- boli asociate (mielom multiplu, LES);
- anemie hemolitică microangiopatică (HTA malignă).

Dacă acestea nu se evidenţiază, tratamentul anemiei nu este necesar dacă pacientul este asimptomatic:

- steroizii anabolizanţi au eficienţă redusă şi efecte adverse (priapism, ginecomastie dureroasă, pe termen lung: tumori hepatice)
- transfuziile de sânge suprimă producţia de EPO şi pe termen lung pot produce hemosideroză, hepatită B, C, anticorpi citotoxici împotriva antigenelor HLA; trebuie recomandate numai la cei cu insuficienţă cardiacă, BCI, vârsnici.

Tratamentul cu EPO (rHu EPO) se poate face încă din faza predialitică, dar are efecte secundare (HTA, episoade trombotice).

g. Hiperkalemia

Datorită capacităţii crescute a tubilor renali de a excreta K, hiperkalemia apare rar înainte de stadiul terminal oliguric al IRC. Apare încă din stadiile precoce ale IRC la pacienţii cu hipoaldosteronism hiporeninemic (au ARP scăzută, aldosteron seric scăzut, răspuns tisular inadecvat la mineralocorticoizi).

Pentru practică trebuie reţinut că hiperkalemia este una din puţinele tulburări paraclinice din IRC cu risc vital imediat; este de suspectat doar la bolnavii oligurici (niciodată la poliurici) sau/şi la bolnavii care adaugă uremiei elemente de rabdomioliză acută netraumatică; impune terapie de urgenţă (vezi şi IRA):

- dietă restrictivă în K;
- răşini schimbătoare de ioni (10-20 g de 3 ori /zi polistiren sulfonat de sodiu + sorbitol în aceleaşi cantităţi);
- în hipoaldosteronismul hiporeninemic: 9 fluorohidrocortizon (0,1-0,3 mg/zi).

Datorită scăderii toleranţei la încărcarea cu K, trebuie evitate:

- suplimentele de K;
- diureticele care „economisesc" K (triamteren, amilorid, spironolactonă);
- sare medicinală, tonice şi roborante cu K;
- transfuzii cu sânge vechi.

h. Acidoza metabolică (AM)

AM din IRC se datorează scăderii producţiei de NH_3 şi pierderii renale de bicarbonaţi; acizii rezultaţi din metabolismul proteic şi mai puţin al fosfolipidelor nu mai pot fi excretaţi prin rinichi.

AM produce scăderea conţinutului în carbonat al osului şi scăderea producţiei renale de $1,25(OH)_2D_3$. Este bine tolerată până când bicarbonatul plasmatic scade sub 15-17 mmol/l.

Tratament: $NaHCO_3$ p.o. în doze suficiente pentru a creşte bicarbonatul plasmatic până când bolnavul devine asimptomatic. Pentru a obţine nivele crescute ale bicarbonatului plasmatic este necesară o doză mai mare de $NaHCO_3$ datorită pierderilor renale de HCO_3^-. Tratamentul trebuie efectuat cu monitorizarea serică a echilibrului acido-bazic şi a calcemiei (corectarea rapidă a AM poate provoca tetanie), iar pe termen lung a semnelor clinice de supraîncărcare volemică (HTA, anemie prin hemodiluţie, edeme). Riscul de retenţie de sodiu este mai mic decât cu NaCl. Dacă apar semne de retenţie sodată, se indică dietă hiposodată şi diuretice de ansă.

Soluţia molară de $NaHCO_3$ 8,4% aduce 1/2 mEqNa/1ml; riscul IVS este mai mare la copii şi la uremicii cu tare cardiovasculare concomitente sau secundare uremiei.

Diferitele formule de calcul a cantităţii de bicarbonat necesare unui bolnav acidotic au caracter cvasianecdotic; acidoza este permanentă şi terapia nu va trata decât simptomul (respiraţia Küssmaul), nu cauza. Reamintim riscul major al unei afecţiuni bronhopulmonare supraadăugate uremiei: dezechilibrul acido-bazic se va agrava brutal.

i. Hiperlipemia

Este de obicei de tip IV în IRC sau tip II în sindromul nefrotic. Poate fi corectată cu:

- dietă (raport acizi graşi polinesaturaţi/acizi graşi saturaţi crescut, restricţie de hidrocarbonate);
- medicaţie (clofibrat, colestiramină).

Corecţia hiperlipidemiei din uremie se însoţeşte de un beneficiu terapeutic discutabil, orice restricţie în dietă poate fi grevată de riscul malnutriţiei; terapia cu clofibrat se poate însoţi de efecte toxice (pe muşchii scheletici şi miocard) deoarece acidul clofibrinic se acumulează.

j. Hiperuricemia

Nu necesită tratament la acid uric sanguin < 10 mg/dl. Peste aceste valori este necesar tratament cu allopurinol 100-300 mg/zi. Dacă un pacient dezvoltă gută în evoluţia unei IRC, trebuie suspectată intoxicaţie cu Pb şi dacă diagnosticul se certifică, trebuie tratat cu agenţi chelatori (Na_2Ca EDTA) - dacă diureza permite administrarea lor.

4. Alte măsuri

a. Principii de administrare a medicamentelor în IRC

Farmacocinetica medicamentelor este alterată în IRC datorită scăderii eliminării renale, scăderii legării de proteine, tulburării metabolismului şi farmacodinamicii lor.

Pentru orice medicament trebuie cunoscut comportamentul în IRC şi surprinse eventualele efecte secundare:

- nitrofurantoinul poate da neuropatie periferică;
- diureticele care economisesc K produc hiperkalemie (nu se dau la RFG < 30 ml/min);
- aminoglicozidele pot produce deteriorarea funcţiei renale, pierderea auzului, tulburări vestibulare (exemplu - furosemid + gentamicină = surditate definitivă);
- insulina poate da hipoglicemie severă;
- cimetidina - tulburări psihice;
- digoxinul prezintă risc crescut de intoxicaţie digitalică;
- penicilina şi derivaţii ei pot da alterări ale funcţiei plachetare, hipernatremie (hiperkalemie).

Pentru anumite medicamente (digoxin, gentamicină) măsurarea periodică a nivelului seric poate fi de ajutor. Dozele trebuie ajustate (prin calcule matematice) la orice nivel al IRC.

b. Prezervarea venelor antebraţului

Este necesară în vederea hemodializei; pentru pev sau transfuzii se vor folosi venele de pe faţa dorsală a mâinilor sau accese venoase centrale. Fistula Cimino-Brescia trebuie efectuată profilactic la creatinină 6-9 mg/dl, în funcţie de rata de progresie a bolii de bază (important pentru vârstnici sau diabetici, care necesită timp mai lung pentru maturarea fistulei).

c. Pregătirea pentru dializă sau transplant

- informarea pacientului, a familiei;
- terapie de grup etc.

d. Tratamentul simptomatic al manifestărilor neuromusculare

Modificările neuromusculare includ: sindromul de "picioare neliniştite", crampe musculare, polineuropatia. Dacă sunt severe, este necesară începerea dializei sau transplant. Este necesar supliment de vitamine (în special hidrosolubile), proteine (în special la vârstnici) şi evitarea medicamentelor neurotoxice (nitrofurantoin, HIN, hidralazină) - eficienţa este oricum redusă.

- sindromul de "picioare neliniştite": clonazepam;
- crampe musculare, dacă nu se datorează depleţiei de Na: chinidină (nu se acumulează în IRC).

Pruritul din IRC are drept cauze: xerosis al pielii (tratament cu creme emoliente), HPTH secundar avansat ($1,25(OH)_2D_3$ sau paratiroidectomie); de multe ori cauza rămâne necunoscută şi terapia este simptomatică: duşuri reci, sedative, antihistaminice în doze mici. În cazurile refractare: fototerapie UV (3/săptămână, 6-8 săptămâni), administrare orală de cărbune, colestiramină, hidrocainăi.v., paratiroidectomie.

e. Probleme speciale la diabetici

Reabilitarea diabeticilor prin hemodializă sau transplant este limitată de sechelele retinopatiei, HTA, microangiopatiei aterosclerotice. Tulburările vizuale pot fi prevenite prin tratamentul laser al retinopatiei proliferative; este necesar controlul riguros al HTA şi iniţierea precoce a hemodializei (creatinină aproximativ 7mg/dl).

După începerea HD, datorită dietei şi restabilirii metabolismului insulinei, există risc de hipoglicemie şi dozele medicamentelor (insulină/hipoglicemiante orale) trebuie ajustate.

Diabeticii au risc crescut de malnutriţie datorită anorexiei şi adaptării dificile la restricţiile dietetice. Controlul HTA este foarte important, dar este grevat de riscul hTA ortostatice.

f. Anestezia la uremici

Deşi morbiditatea şi mortalitatea sunt mai mari la uremici în timpul anesteziei, aceasta nu este contraindicată. Pacienţii trebuie bine hidrataţi preoperator. Dacă se preconizează pierderi mari de sânge intraoperator, trebuie să se administreze transfuzii până la un hematocrit de circa 30%, deoarece transfuziile de urgenţă intraoperatorii comportă riscul

hiperkalemiei. La bolnavii cu IRC în stadiul preterminal (creatinină 6-10 mg/dl) este necesară dializarea pacientului preoperator pentru a reduce riscul diatezei hemoragice al uremiei şi al hiperkalemiei.

Anestezia spinală sau anestezia epidurală au risc mai mic decât cea generală, dar şi ele pot produce scăderea TA şi agravarea IRC. Toate relaxantele depolarizante musculare pot elibera K, astfel încât K seric poate creşte cu până la 2 mmol/l. Curara şi pancuronium sunt de preferat gallaminului şi decametoniumului, acestea din urmă fiind eliminate exclusiv renal. Toate relaxantele se însoţesc de riscul redistribuţiei postoperatorii cu relaxare secundară şi insuficienţă respiratorie după extubaţie. Acţiunea gallaminei este potenţată de hipokalemie, de administrarea de morfină şi aminoglicozide.

g. Când trebuie oprit tratamentul conservator

Dializa temporară este necesară la cei cu IRC preterminală în situaţia instalării hipercatabolismului prin infecţii intercurente şi/sau intervenţii chirurgicale, în condiţii de hiperhidratare şi HTA necontrolabilă. O indicaţie particulară: gravidele cu IRC (pierd sarcina dacă nu sunt dializate zilnic sau la 2 zile).

Dializa permanentă sau transplantul sunt indicate când simptomele uremice nu mai pot fi controlate prin terapie conservatoare (de obicei creatinină 10mg/dl, adică o RFG 5-10ml/min). Dacă există insuficienţă cardiacă, HTA, neuropatie periferică severă, pericardită uremică, DZ, microangiopatie severă, dializa trebuie iniţiată mai devreme.

IX. NUTRIŢIA UREMICILOR

Uremia este o stare hipercatabolică care impune prevenirea malnutriţiei prin:
- aport proteic adecvat;
- aport caloric adecvat;
- suplimente de vitamine şi microelemente.

A. CAUZELE MALNUTRIŢIEI UREMICE

1. Aport dietetic insuficient

- anorexia datorită toxicităţii uremice, medicaţiei, depresiei, bolilor intercurente;
- iatrogen: prescrierea unor diete cu conţinut prea mic de proteine, fără suplimente de cetoacizi sau aminoacizi esenţiali sau prescrierea unor diete dificil de procurat sau de preparat;
- pervertirea gustului la uremici (pica prezentă la >20% din bolnavi).

2. Creşterea catabolismului proteic datorită:

- rezistenţei la insulină;
- creşterii nivelului seric al hormonilor catabolici: glucocorticoizi, glucagon, PTH;
- acidozei metabolice;
- bolilor intercurente (infecţii, septicemie - în septicemie IL1 stimulează producerea musculară de PGE_2, ceea ce duce la proteoliză musculară; IL1 este secretată în timpul infecţiilor de către monocite şi macrofage; efectul ei asupra catabolizării proteice este crescut în timp).

3. Pierderi în dializă

- **HD:** pierderi de aminoacizi, glucoză, peptide, sânge; HD este, per se, o procedură catabolică;
- **DP:** pierderi de proteine, aminoacizi, peptide.

B. STABILIREA NUTRIŢIEI UREMICILOR

1. Aportul proteic - se stabileşte prin:
- măsurarea ureei urinare;
- raportul uree plasmatică/creatinină plasmatică;
- calcularea producţiei nete de uree.

Aceste măsurători (balanţa nitrogenului) nu estimează fidel starea de nutriţie a pacienţilor, ele nefiind influenţate de aportul dietetic anterior şi de starea nutriţională a pacienţilor. De exemplu pacienţii malnutriţi pot atinge echilibrul azotat cu un aport proteic mai mic decât cel stabilit nutriţional.

2. Măsurători antropometrice

- determinarea greutăţii corporale relative (greutatea pacientului comparată cu greutatea standard pentru vârsta, sexul, înălţimea pacientului);

- determinarea greutăţii corporale nu dă o imagine fidelă a proporţiei de componente: grăsime, muşchi sau apă. Acest lucru este important pentru a diferenţia cele două tipuri de malnutriţie proteino-calorică: Kwashiorkor (depleţie proteică şi creşterea depozitelor grase) şi marasmul (depleţia de proteine şi grăsimi). Restabilirea greutăţii normale nu semnifică obligatoriu o bună stare nutriţională (exemplu - pacienţii dializaţi prin CAPD cresc ponderal pe seama depozitelor de lipide). Se pot face măsurători mai fidele, prin tehnici radioactive, ale K total al organismului şi ale N total (care exprimă depozitele proteice); acestea au însă dezavantajul de a fi scumpe, nefiind investigaţii de rutină;

- deoarece depozitele lipidice se corelează cu creşterea ţesutului adipos subcutanat, măsurarea pliului cutanat din trei locuri diferite poate da informaţii asupra depozitelor grăsoase; metoda este lipsită de acurateţe la obezi;

- măsurarea circumferinţei braţului în treimea medie şi compararea cu tabele cu valori standard - oferă de asemenea o corelaţie slabă (rezultate false în funcţie de starea de hiper- sau deshidratare).

3. Dozări biochimice

Măsurarea proteinelor serice, a serumalbuminei, prealbuminei, proteinei fixatoare de retinol, transferinei serice - sunt metode infidele, deoarece acestea depind de mai mulţi factori; albumina plasmatică depinde, în afară de aportul proteic din dietă, şi de concomitenţa unor infecţii, traumatisme, boli hepatice ce scad nivelul albuminei, de starea de hidratare etc; transferina serică este mai fidelă decât albumina pentru că se corelează mai bine cu statusul proteic, nu e influenţată de starea de hidratare, are T1/2 mai mic decât al albuminei (răspunde mai rapid la modificările dietetice).

C. DIETE HIPOPROTEICE

1. Diete hipoproteice suplimentate cu aminoacizi esenţiali (AAE)

Dietele numai cu proteine de înaltă valoare biologică sunt rigide, monotone şi sunt greu de tolerat. Pot fi înlocuite cu diete cu o cantitate mai mică de proteine de valoare biologică variată în cantitate de 15-20 g/zi suplimentate cu AAE, în cantitate care să asigure un aport azotat comparabil cu al unei diete cu 0,6 g proteine/kg/zi.

În IRC, metabolismul AAE este alterat:

- alterarea conversiei citrulinei în arginină;
- alterarea hidroxilării fenilalaninei (ceea ce duce la scăderea concentraţiei tirozinei);
- creşterea distrucţiei valinei;
- alterarea legării triptofanului de proteine;
- nivel crescut al glicinei şi scăzut al serinei datorită scăderii producţiei renale de serină din glicină.

Măsurarea nivelului seric al AAE nu reflectă concentraţia lor în ţesuturi (în muşchi de exemplu). Tulburările metabolismului AAE duc la scăderea sintezei proteice. Se preferă diete cu 16-20 g proteine/zi suplimentate cu o mixtură de AAE care conţin cantităţi crescute de tirozină (acesta fiind AAE cel mai deficient).

2. Diete hipoproteice suplimentate cu cetoacizi

Aportul de alfa cetoanalogi ai AAE (care se transformă în AAE prin reacţii de transaminare în organism) are avantajul unei producţii mai mici de uree. O dietă cu 20-30 g proteine/zi cu adaos cetoanalogi ai AAE se poate însoţi de scăderea toxicităţii uremice cu prezervarea rezervelor proteice. Cetoanalogii se administrează sub formă de săruri calcice care au gust neplăcut şi pot produce tulburări gastrointestinale; aceste săruri pot fi înlocuite cu mixturi de cetoacizi cu lanţuri ramificate şi aminoacizi bazici, care sunt mai bine tolerate gustativ şi gastric.

3. Momentul începerii dietei hipoproteice şi modul de adaptare al ei la funcţia renală

Simptomele uremice nu apar până la o uree sanguină de 90 mg/dl. Ca urmare, restricţia proteică nu este necesară la o RFG>25 ml/min. În fazele precoce ale IRC (creatinina serică <3 mg/dl) o dietă hipoproteică poate fi aplicată doar pentru a încetini ritmul progresiei IRC; la aceşti bolnavi dieta trebuie să conţină 0,6 g proteine/zi dar, pentru a evita riscul malnutriţiei, trebuie suplimentată cu o mică cantitate de AAE (5-10 g/zi).

Schematic, în fazele avansate ale IRC, după Kopple, aportul de proteine este:
- RFG 20-25 ml/min - 60-90 g/zi
- RFG 15-20ml/min - 50-70 g/zi
- RFG 10-15 ml/min - 40-55 g/zi
- RFG < 5ml/min - 0.3 g proteine/kg/zi, supliment de AAE sau cetoanalogi.

Este important însă ca în stadiul uremic să nu se încerce amânarea momentul inițierii HD printr-o dietă hipoproteică severă, întrucât există riscul malnutriției (uremia fiind prin ea însăși o stare hipercatabolică), malnutriție care va fi greu de corectat în perioada HD.

D. NECESARUL ENERGETIC ÎN IRC

Necesarul energetic al uremicului, dializat sau nu, nu diferă de cel al persoanelor sănătoase: 35 kcal/kg/zi. Dieta trebuie să conțină suficiente cantități de hidrocarbonate și lipide, pentru a preveni utilizarea aminoacizilor în gluconeogeneză. Necesarul energetic poate fi crescut în anumite perioade (boli intercurente); acest lucru se poate realiza prin suplimente, cum ar fi aminoacizi, în timpul sau la sfârșitul ședinței de dializă.

În perioadele de stress, necesarul de glucoză este crescut; hipoglicemia poate fi prevenită prin administrarea i.v. de glucoză hipertonă pe linia venoasă la sfârșitul dializei (datorită fluxului rapid nu lezează vasele periferice) și o gustare constând în hidrocarbonate (exemplu - o felie de pâine) în ultimele 20-30 minute ale dializei (pentru a preveni hipoglicemia reactivă). Adăugarea de glucoză în dializat poate fi o variantă a creșterii aportului energetic la hemodializați, dar nu poate fi folosită de rutină datorită riscului de multiplicare bacteriană în dializatul ce conține glucoză.

1. Necesarul de lipide în IRC

În IRC apare hiperlipoproteinemie tip IV: creșterea trigliceridelor și colesterol normal; HDL sunt scăzute, VLDL sunt crescute; **cauze:** scăderea catabolismului lipoproteinelor ca urmare a scăderii activității lipolitice postheparină, în special a triglicerid-lipazei; scăderea activității lecitin-colesterol-aciltransferazei.

Tratamentul hiperlipoproteinemiei cu clofibrat (crește activitatea lipoprotein-lipazei, corectează hipertrigliceridemia și scade HDL-colesterolul) se însoțește de riscul acumulării lui și de efecte toxice. De aceea, se preferă prescripțiile dietetice: o dietă cu raport acizi grași polinesaturați/acizi grași saturați crescut (exemplu - ulei de floarea soarelui care conține cantități crescute de acizi grași omega-6, acid linoleic) se însoțește de scăderea TG serice și creșterea HDL-colesterolului. Problema majoră a acestor restricții este riscul malnutriției.

Suplimentarea cu **carnitină** poate reduce hiperlipemia; acest aminoacid este necesar transportului acizilor grași prin membranele mitocondriale și este deficitar la hemodializați.

Uleiul de pește are efect benefic pe dislipidemia uremicilor; conține cantități crescute de acizi grași omega-3 cu lanțuri lungi, înalt polinesaturați; conține cantități crescute de acid eicosapentaenoic (20:5 omega-3) și docosahexaenoic (22:6 omega-3) și cantități mai mici de acid linoleic (18:2 omega-6). O dietă bogată în pește are efect benefic asupra tulburărilor lipidice: modificările lipidice și incidența bolilor cardiovasculare sunt mai mici la eschimoși - a căror hrană este predominant din pește - față de europeni. Uleiul de pește se poate administra sub formă de capsule.

Acizii grași polinesaturați scad aterogeneza și prin interferarea cu funcția plachetară; acidul eicosapentaenoic modifică reactivitatea vasculară prin PG vasodilatatoare.

2. Necesarul vitaminic în IRC

Uremicii au un aport insuficient de vitamine datorită anorexiei și dietei hipoproteice și restrictive în fosfați (alimentele bogate în fosfați conțin și vitamine). Hemodializații cu dietă restrictivă în K au deficiențe de vitamine hidrosolubile, deoarece acestea se găsesc în cantitate mare în alimentele ce conțin K. Prepararea alimentelor, pentru a reduce conținutul în K, distruge mare parte din vitaminele hidrosolubile. În timpul dializei (CAPD sau HD) se pierd vitamine hidrosolubile.

a. Piridoxină

Deficiența de B_6 contribuie la depresia SNC, anemie, neuropatie periferică, oxaloză. Hemodializații trebuie să primească 10 mg/zi; cei tratați prin CAPD sau conservator: 5 mg/zi. Necesarul crește în septicemii sau când se administrează antagoniști de B_6 (hidrazidă).

b. Acid ascorbic

Hemodializaţii şi cei dializaţi peritoneal sunt deficitari în vitamina C datorită restricţiilor de fructe şi vegetale bogate în K şi datorită pierderilor în dializat. Aportul nu trebuie să depăşească 100 mg/zi pentru că, în exces, vitamina C poate agrava hiperoxalemia secundară uremiei şi interferă cu chemoluminescenţa leucocitelor (ceea ce duce la scăderea activităţii fagocitare).

c. Acidul folic

Deficienţa este determinată de aportul insuficient şi de pierderile din cursul dializei (9-32 μg/şedinţa de HD). Este deficitar şi la cei trataţi conservator. Deficienţa se traduce prin scăderea nivelului seric, dar nivelul folatului eritrocitar este normal (suplimentarea cu acid folic nu îmbunătăţeşte eritropoieza). Dacă nivelul seric este scăzut, este necesară o suplimentare cu 1 mg acid folic/zi.

Celelalte vitamine hidrosolubile nu necesită a fi suplimentate (B_1, B_2, nicotinat, pantotenat) atâta timp cât aportul nutriţional este adecvat. Excepţie: dializaţii peritoneal necesită suplimentare cu B_1=30 mg/zi.

d. Vitamina A

Atât retinolul (vitamina A), cât şi proteina fixatoare de retinol sunt crescute în IRC, existând riscul de hipervitaminoză A. În plus, în ficat, piele există conţinut crescut de vitamina A. Hipervitaminoza A se corelează cu hipercalcemia (prin creşterea secreţiei de PTH) şi hiperlipidemis. Suplimentul de vitamina A este contraindicat.

e. Vitamina E

Nu necesită suplimentare în IRC, deşi unele studii demonstrează că doze crescute de vitamina E pot ameliora anemia hemodializaţilor prin scăderea susceptibilităţii eritrocitelor la hemoliza osmotică.

3. Microelemente

Unele se găsesc la nivele toxice, altele sunt deficitare.

Toxicitatea rezultă din:
- contaminarea lichidului de dializă;
- contactul sângelui cu dializorul şi tubulatura;
- aportul de chelatori de fosfaţi ce conţin Al.

Deficienţa rezultă din:
- aport insuficient;
- absorbţie gastrointestinală deficitară;
- pierderi în dializat (în CAPD, nu şi în HD, pentru că elementele sunt legate de proteine şi nu se pierd).

a. Zinc

Deficienţa de Zn poate agrava unele din simptomele uremice: anorexie, întârzierea cicatrizării rănilor, scăderea chemotaxiei leucocitare, tulburarea acuităţii gustative şi olfactive.

Nivelul sanguin al Zn (0,5% din Zn total) este scăzut la uremici.

Distribuţia Zn în compartimentele organismului este alterată. Nu există teste specifice care să ateste deficienţa de Zn. Dacă există suspiciune clinică, se poate suplimenta dieta cu alimente de origine animală bogate în Zn sau acetat de Zn oral sau adăugarea de Zn în dializat (în HD); dacă simptomele (acuitate vizuală, funcţie sexuală) se corectează, diagnosticul a fost corect.

b. Seleniu

Deficienţa în seleniu se însoţeşte de risc crescut de boli cardiovasculare la subiecţii normali. La uremici ar fi un factor adiţional ce participă la cardiomiopatia uremicului.

c. Fier

Deficienţa de Fe în IRC preterminală se datorează aportului redus şi pierderilor gastrointestinale oculte. Hemodializaţii au risc crescut de a dezvolta deficienţă de Fe datorită pierderilor legate de procedura dialitică. Totuşi, la aceştia, depozitele de Fe sunt frecvent crescute datorită transfuziilor, cu hemosideroză secundară. Cei care dezvoltă deficienţă de Fe (măsurată prin nivelul feritinei, nu al transferinei şi sideremiei) necesită suplimentare, pe cât posibil, per os.

Pacienţii trataţi cu EPO pot dezvolta deficienţă de Fe şi necesită suplimentare parenterală.

X. EVOLUŢIE. PROGNOSTIC. COMPLICAŢII ALE IRC

În absenţa mijloacelor de epurare extrarenală sau/şi a transplantului renal, evoluţia naturală a IRC se face spre exitus într-o perioadă variabilă de timp: 1-20 de ani. Evoluţia şi prognosticul depind de tipul nefropatiei iniţiale, de tipul leziunilor histopatologice (importante în aprecierea evoluţiei glomerulopatiilor) şi de apariţia complicaţiilor, care reprezintă factori de agravare a IRC. Nefropatiile interstiţiale au o evoluţie mai îndelungată până la apariţia IRC, iar aceasta, odată instalată, progresează lent, spre deosebire de glomerulopatii. Leziunile membranoproliferative şi proliferările extracapilare glomerulare au un prognostic rezervat, cu evoluţie relativ rapidă spre exitus. Polichistoza renală reprezintă una din bolile cu evoluţie lentă.

Factori de agravare a IRC

- factori cardio-vasculari
  - prezenţa HTA;
  - insuficienţa cardiacă;
  - boala coronariană ischemică.
- factori infecţioşi
  - bolnavii cu IRC sunt mult mai susceptibili de a face infecţii virale şi bacteriene;
  - prăbuşirea imunitară este de intensitate variabilă;
  - TBC pulmonară este de 10 ori mai frecventă ca la indivizii normali.
- tulburările electrolitice
  - pot apărea secundar tratamentului diuretic brutal, dietei hiposodate într-o nefropatie cu pierdere de sare şi pot agrava o IRC preexistentă.
- accidente
  - efectele secundare nocive ale unei medicaţii nefrotoxice fără adaptarea posologiei şi a ritmului de administrare;
  - necroza papilară la bolnavul diabetic, în nefropatia analgezică;
  - intervenţii chirurgicale;
  - hemoragii digestive ş.a.

XI. MEDICAMENTELE ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ

A. Termenul de **clearance al unui medicament** evidenţiază relaţia dintre concentraţia în plasmă şi rata de eliminare a medicamentului din organism:

$$\text{Cl medicament} = \frac{\text{Eliminare medicament (mg/min)}}{\text{Concentraţie plasmatică (mg/ml)}}$$

Medicamentele pot fi eliminate prin rinichi, plămâni, tract intestinal, metabolizare hepatică, hemodializă, dializă peritoneală. Rata de eliminare depinde de tipul de medicament şi caracteristicile individuale ale bolnavului. Este mai folosit T1/2 al medicamentului decât termenul de clearance. Când T1/2 este cunoscut, ne aşteptăm ca, la acel moment, concentraţia plasmatică să fie 50% din cea iniţială; după 2T va fi 25%, după 3T va fi 12,5%.

În terapia bolnavului cu funcţie renală normală, în cazul administrării cronice a unui medicament, ne aşteptăm să se ajungă la un echilibru între administrare/eliminare şi terapia să fie eficientă la un interval al administrării de T1/2 x 5. Dozarea medicamentului este importantă în special în cazurile unde limita între efectul terapeutic şi cel toxic este foarte mică; la medicamentele a căror fluctuaţie plasmatică nu are importanţă deosebită privind toxicitatea - exemplu penicilina - dozarea respectivului medicament nu are o motivaţie terapeutică şi - mai ales - economică.

Medicamentele cu eliminare predominant renală au o rată de excreţie proporţională cu RFG. S-au imaginat diferite normograme care să adapteze posologia unor medicamente în funcţie de alterarea funcţiei renale, dar aceste normograme se bazează pe ClCr

care nu oferă date certe asupra RFG, nu iau în consideraţie alte căi de eliminare a respectivului medicament şi ale metaboliţilor săi şi nici modificările volemiei, proteinemiei etc. din diversele afecţiuni renale. Dozajul plasmatic al medicamentelor care au şi altă cale de excreţie decât cea renală este inutil câtă vreme numărul NFA > 50%. Scăderea progresivă a RFG sub 50 ml/min/1,73 m^2 creşte treptat nivelul plasmatic al medicamentului, impunând o mai mare spaţiere în administrare sau administrarea unor doze mai mici pentru menţinerea acelui „steady state" care asigură eficienţa medicamentului în absenţa efectelor toxice.

Medicamentele care sunt baze sau acizi funcţionează ca substrat pentru sistemele de transport consumatoare de energie de la nivelul TCP. Capacitatea secretorie a acestor sisteme tubulare poate fi saturată de aceste medicamente prin competiţie; invers, saturarea acestor sisteme prin alte substanţe poate împiedica absorbţia sau excreţia respectivului medicament. Sistemul de transport al acizilor organici include salicilaţii, penicilinele, acetazolamida, acidul etacrinic, probenecidul, furosemidul şi metaboliţii sulfat şi glucuronid ai medicamentelor. Administrarea concomitentă a acestor medicamente induce o competiţie pentru situsurile tubulare. Medicamentele care se excretă prin sistemul organic al bazelor sunt morfina, tolazolina, tiamina, histamina, colina, catecolaminele. Acidoza metabolică din IRC va crea o competiţie între produşii acizi endogeni şi medicamente la nivelul situsurilor tubulare, ceea ce va duce la creşterea nivelului seric al acestora. Sistemul tubular de transport al bazelor este inhibat nesemnificativ. Reabsorbţia tubulară a medicamentelor se face în funcţie de lipofilia lor, aceasta fiind modulată în funcţie de pH-ul urinar şi gradul de ionizare al medicamentului. IRC modifică metabolizarea medicamentelor şi eliminarea lor extrarenală.

B. BIOTRANSFORMAREA HEPATICĂ are 4 căi:

- oxidarea (oxidare, demetilare);
- reducerea;
- sinteza (glucuronidare, acetilare, conjugare);
- hidroliza (proteoliza, deesterificare).

Efectele uremiei asupra acestor mecanisme este discutabil, imprevizibil. Deactivarea hepatică la prima trecere a medicamentului este inhibată în uremie (concentraţia propranololului este de 3 ori mai mare în uremie decât la subiectul normal tocmai prin inhibarea acestei deactivări hepatice), ceea ce poate duce la o acţiune mult mai intensă, chiar toxică a medicamentelor care sufereau, în mod normal, deactivare hepatică.

C. BIOTRANSFORMAREA RENALĂ

Nefropatiile modifică efectele clinice ale medicamentelor prin:

- acumulare de metaboliţi activi toxici; iniţial lipofile, medicamentele şi metaboliţii lor pot deveni hidrofile, fiind uşor eliminate urinar; exemplele clasice de metaboliţi activi toxici sunt cei ai alfa-metildopei şi nitroprusiatului;
- regenerarea unui cvasimedicament prin transformarea metabolitului; creşterea secreţiei biliare (care este regulă la uremici) poate reconverti medicamentul hidrofil în medicament lipofil care este reabsorbit, ceea ce creşte concentraţia sanguină a derivaţilor glicuroconjugaţi;
- posibilă interacţiune între metabolit şi medicamentul iniţial; acumularea metaboliţilor hidroxilaţi şi glucuronoconjugaţi poate deplasa medicamentul de pe transportorul plasmatic obişnuit, iar unii inhibitori endogeni care apar în uremie pot complica această interacţiune.

Răspunsul biologic are loc faţă de concentraţia liberă a unui medicament, cea netransportată de proteine; alterarea raportului celor două forme de medicament din plasmă poate conduce la un efect excesiv, la o administrare necorespunzătoare a medicamentelor (multe din dozările plasmatice ale medicamentelor se fac global, nediferenţiind cele 2 fracţiuni). Acizii organici din plasmă sunt transportaţi pe albumină, la acelaşi situs pe care se fixează bilirubina; albumina are situsuri şi pentru medicamente bazice (benzodiazepine) sau neutre (digitoxin). În uremie se produce o deplasare a medicamentelor de pe proteinele transportoare datorită competiţiei între aceste medicamente şi acizii organici endogeni, acizii graşi şi peptidele reţinute datorită disfuncţiei renale. Una din explicaţiile scăderii concentraţiei medicamentelor transportate este alterarea structurii albuminei şi a

punctului său izoelectric. Ureea creşte procesul de carbamilare a proteinelor serice, ceea ce scade, de asemenea, transportul albuminic al medicamentelor.

D. MEDICAMENTELE ÎN DIALIZĂ

Cel mai dificil este să determini volumul de distribuţie al unui medicament: de fapt cât medicament este expus schimburilor din dializă şi cât se găseşte în restul corpului. Drogurile hidrofile sunt mult mai expuse schimburilor din dializă decât cele lipofile. Tabelele existente stabilesc rata de clearance dialitic al unui medicament comparativ cu volumul de distribuţie. Eliminarea de digoxin prin hemodializă este neglijabilă, în timp ce 1/4 din gentamicina existentă este eliminată/extrasă într-o oră de hemodializă. **Medicamentele care se elimină predominant renal sunt cele mai rapid eliminate prin hemodializă.** Medicamentele eliminate predominant hepatic, în caz de supradozaj - exemplu în intoxicaţii - vor fi lent şi puţin eliminate prin hemodializă. Pentru menţinerea unui nivel terapeutic al medicamentelor este necesară administrarea unei doze variabile la sfârşitul dializei. Cantitatea de medicament extrasă în urma dializei poate fi calculată după formula:

$$Drep = Vd\ (Cpre - Cpost).$$

în care Drep reprezintă doza de medicament ce trebuie înlocuită, Cpre este concentraţia plasmatică a medicamentului înainte de dializă, Cpost este concentraţia plasmatică a medicamentului imediat după dializă, iar Vd este volumul de distribuţie.

Clearance-ul medicamentului în timpul dializei poate fi estimat prin măsurarea concentraţiei medicamentului în timpul dializei, apoi se aplică această valoare la caracteristicile de flux ale dializorului:

$$CL\ HD = Q \frac{A - B}{A}.$$

unde Q este fluxul sanguin al dializorului, A este concentraţia medicamentului în sângele care intră în dializor şi B este concentraţia medicamentului în sângele care iese din dializor.

Dializa peritoneală asigură un clearance al medicamentelor mai puţin eficient decât hemodializa. Numai 0,2% din membrana peritoneală conţine „pori" care permit transferul de solviţi.

Fracţia de eliminare (FE) a anumitor medicamente antiinfecţioase

Medicament	FE	T 1/2
Aciclovir	0,9	3
Aminoglicozide	>0,95	2
Amoxicilină	0,6	1
Amfotericină B	<0,05	360
Ampicilină	0,9	1,2
Benzilpenicilină	0,85	0,5
Carbenicilină	0,85	1
Cefaclor	0,7	0,8
Cefoperazonă	0,2	2
Cefotaxim	0,6	1,2
Cefuroxim	>0,95	1
Cefalexină	0,95	1
Cefalotin	0,65	0,6
Cloramfenicol	0,05	2,5
Clindamicină	0,1	2,5
Cloxacilină	0,75	0,5
Eritromicină	0,15	1,5
Isoniazidă	0,2	2
Meticilină	0,85	0,8
Nafcilină	0,3	0,8
Penicilina V	0,5	0,5
Piperacilină	0,7	1

Rifampicină	0,2	2,5
Sulfametoxazol	0,3	10
Ticarcilină	0,9	1,2
Trimetoprim	0,7	10
Vancomicină	>0,95	6

Fracţia de eliminare (FE) pentru anumite medicamente cardiovasculare

Medicament	FE	T 1/2
Acebutolol	0,4	3
Alprenolol	<0,05	3
Atenolol	0,85	6
Captopril	0,4	2
Clonidină	0,6	8
Diazoxid	0,2	20
Digoxin	0,7	40
Hidralazină	0,1	2,5
Labetalol	0,05	4
Metildopa	0,6	2
Metoprolol	0,1	4
Minoxidil	0,1	4
Nadolol	0,7	16
Nifedipin	<0,05	4
Nitroprusiat	<0,01	<0,15
Fenitoin	<0,05	20
Pindolol	0,4	3,5
Prazosin	<0,05	3
Procainamidă	0,6	3
Propranolol	<0,05	4
Chinidină	0,2	6
Timolol	0,2	4

Medicamente care sunt eliminate în proporţie peste 50% la prima trecere prin ficat:

codeină	imipramină	morfină	propranolol
cumarină	labetalol	naloxonă	chinidină
dihidroergotamină	lidocaină	nifedipină	ranitidină
5-fluorouracil	mercaptopurină	nortriptilină	verapamil
hidralazină	metoprolol	pentazocină	

Metaboliţi ai medicamentelor care se acumulează în insuficienţa renală

Medicament	Metabolit
Allopurinol	Oxipurinol
Clofibrat	Acid clofibric
Digoxin	Digoxigenin-mono-digitoxid
Meperidină	Normeperidină
Metildopa	Metildopa-O-sulfat
	Alfa-metildopamină
Metoprolol	Alfa-hidroximetoprolol
Procainamidă	N-Acetilprocainamidă
Propranolol	4-Hidroxipropranolol
Nitroprusiat de sodiu	Tiocianat
Sulfonamide	Metaboliţi acetilaţi

Medicamente cu legare scăzută de proteine la pacienţii cu insuficienţă renală

Cefalosporine	Peniciline	Salicilaţi	Acid valproic
Diazoxid	Fenobarbital	Sulfonamide	Varfarină
Furosemid	Fenitoin	Teofilină	

Folosirea medicamentelor în insuficienţa renală

Medicament	Clerance primar al medicamentului	Ajustarea dozei în IRC	Clearance semnificativ în timpul dializei
Antimicrobiene			
1. Aminogicozide			
- Amikacină			
- Gentamicină			
- Kanamicină	R	Da	HD, DP
- Netilmicină			
- Streptomicină			
- Tobramicină			
2. Cefalosporine			
- Cefaclor	R	Da	HD
- Cefadroxil	R	Da	HD
- Cefamandol	R	Da	HD
- Cefazolin	R	Da	HD
- Cefonicid	R	Da	HD
- Cefoperazonă	B	Nu	
- Ceforanid	R	Da	HD
- Cefotaxim	R, H	Da	HD
- Cefoxitin	R	Da	HD
- Ceftazidim	R	Da	HD
- Ceftizoxim	R	Da	HD
- Ceftriaxonă	R,H	Nu	
- Cefuroxim	R	Da	HD
- Cefalexină	R	Da	HD
- Cefalotin	R,H	Nu	HD
- Cefapirin	R,H	Nu	HD
- Cefradină	R	Da	HD
- Moxalactam	R	Da	HD
- Cefpiramidă	B	Nu	
- Cefotetan	R	Da	HD
- Cefmenoxim	R	Da	HD
- Cefsulodin	R	Da	HD
3. Peniciline			
- Amoxicilină	R	Da	HD
- Ampicilină	R	Da	HD
- Azlocilin	R, nonR	Da	HD
- Carbenicilină	R	Da	HD
- Cloxacilină	R,H	Da	
- Dicloxacilină	R, H	Da	
- Meticilină	R, H	Da	
- Mezlocilină	nonR	Da	HD
- Nafcilină	H	Nu	
- Oxacilină	H,R	Nu	

- Penicilina G	R.H	Da	
- Piperacilină	R	Da	
- Ticarcilină	R	Da	HD
4. Monobactam			
- Aztreonam	R	Da	HD, DP
5. Carbapenem			
- Imipenem	R	Da	HD
6. Antifungice			
- Amfotericina B	H?	Nu	
- Flucitozina	R	Da	HD, DP
7. Antituberculoase			
- Etambutol	R	Da	HD, DP
- Isoniazidă	H	Da	HD, DP
- Rifampicină	H	Nu	
8. Antivirale			
- Aciclovir	R	Da	HD
9. Alte antibiotiice			
- Cloramfenicol	H	Nu	HD
- Clindamicină	H	Nu	
- Eritromicină	H	Nu	
- Nitrofurantoin	R. H	Da	HD
- Sulfisoxazol	R. H	Da	HD
- Sulfametoxazol	R.H	Da	HD
- Trimetoprim	R.H	Da	HD
- Vancomicină	R	Da	
Medicație cardiovasculară			
1. Betablocante			
- Atenolol	R	Da	HD
- Metoprolol	H	Nu	
- Nadolol	R	Da	HD
- Pindolol	H	Nu	
- Propranolol	H	Nu	
- Timolol	H	Nu	
- Acebutolol	H	Da	HD
2. Agenţi adrenergici			
- Clonidină	R.H		
- Metildopa	R.H	Da	HD
- Prazosin	H	Nu	
- Guanabenz	nohR	?	
3. Vasodilatatoare			
- Hidralazină		H	Da
- Minoxidil		H	Nu
- Nitroprusiat	nonR	Nu	HD
4. Blocanţi de calciu			
- Nifedipină		H	Nu
- Diltiazem		H	Nu
- Verapamil		H	Nu
- Nitrendipină		H	Nu

5. Inhibitoare ale enzimei de conversie			
- Captopril	R,H	Da	HD
- Enalapril	R,H	Da	HD
6. Altele			
- Disopiramidă	H,R	Da	HD
- Digoxin	R	Da	HD
- Procainamida	H,R	Da	HD
- Chinidina	H	Nu	HD
- Teofilina	H	Nu	HD
Antiinflamatorii nesteroide			
- Acetaminofen	H	Nu	
- Aspirina	H,R	Da	HD
- Indometacin	H	Nu	
- Sulindac	H	Nu	
- Diflunisan	H,R	Da	
- Ibuprofen	H	Nu	
- Fenoprofen	H	Nu	
- Naproxen	H	Nu	
- Tolmetin	H,R	Nu	
- Piroxicam	H	Nu	
Alte medicamente			
- Benzodiazepine	H	Nu	
- Fenotiazine	H		
- Heparină	H	Nu	
- Varfarină	H	Nu	
- Fenobarbital	H,R	Nu	HD
- Carbamazepină	H	Nu	
- Fenitoină	H	Nu	
- Azatioprină	H	Nu	HD
- Ciclofosfamidă	H	Da	HD
- Adriamicină	H	Nu	
- Metotrexat	R	Da	
- Vincristină	H	Nu	
- Ciclosporină	H	Nu	
- Glucocorticoizi	H	Nu	
- Cimetidina	R,H	Nu	
- Allopurinol	R	Da	HD

XII. INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ LA COPII

A. PARTICULARITĂŢI ALE FUNCŢIEI RENALE LA COPII

- rinichiul nou-născutului (de la 0 la 4 săptămâni de viaţă) este imatur, conţinând numai 17% din totalitatea celulelor;

- diviziunea celulară se încheie la vârsta de 6 luni; după această vârstă nu mai are loc decât creştere celulară;

- la naştere fluxul sanguin renal este redus (nefronii corticali sunt complet imaturi şi nu participă la filtrare);

RFG creşte progresiv, de la 20 ml/min/1,73m^2 la naştere, la 48 ml/min/1,73m^2 la o lună. Această evoluţie ţine seama de ritmul de maturare tubulară, fluxul scăzut fiind o adaptare la dificultăţile funcţiei tubulare la nou-născut:

- absorbţia fracţionată a sodiului este redusă în TCP, fiind compensată prin reabsorbţia distală crescută;
- necesarul caloric: 100 kcal/kg până la 10 kg, plus 50 kcal pentru fiecare kg în plus până la 20 kg şi plus 20 kcal pentru fiecare kg peste această valoare;
- necesarul hidric bazal este de 1000 ml/m^2, adăugând 500 ml în condiţii de spitalizare şi încă 12% pentru fiecare grad de temperatură peste 37°C. Aportul hidric este greu controlabil, lipsa conştientizării senzaţiei de sete putând duce foarte uşor la deshidratări severe.

B. IRC LA COPII

1. Prevalența

Rata de apariţie a cazurilor de uremie, în baza statisticilor din 1991, este de aproximativ 5 cazuri noi/mil./an. Distribuţia pe vârste a uremiei la copii arată o frecvenţă mult crescută a grupei 6-15 ani, în comparaţie cu grupele < 2 ani (11%) şi 2-6 ani (17%).

2. Etiologie

Bolile de bază răspunzătoare pentru mai mult de 1/3 din cazurile de uremie la copii sunt malformaţiile congenitale cu sau fără nefrite cronice interstiţiale (boala obstructivă, hipoplazii, displazii). Glomerulopatiile (mai ales formele cu SN) sunt situate pe locul al doilea ca frecvenţă, restul fiind boli sistemice sau cauze incerte.

3. Complicaţiile cronice ale uremiei

a. Anomalii endocrine şi de creştere

(1) Întârzierea creşterii se datorează modificărilor metabolice complexe şi deficitelor nutriţionale. Reprezintă o problemă mai ales în perioadele de creştere rapidă a copilului: primul an de viaţă şi pubertatea. Dacă sunt monitorizate şi semnalate la timp, anomaliile de creştere şi dezvoltare pot fi corectate prin supleere nutriţională adecvată.

La copii, înălţimea şi greutatea vor fi monitorizate prin măsurători frecvente la interval de 3 luni. Sunt utile măsurarea pliului cutanat al tricepsului, precum şi radiografiile osoase, măsurarea nivelurilor serice ale PTH. La pubertate monitorizarea include radiografii pentru măsurarea vârstei osoase (întârzierea şi prelungirea creşterii după vârsta de 20 ani poate duce la alterări psihocomportamentale severe), precum şi determinările PTH seric.

(2) Modificări metabolice

Aportul energetic trebuie să fie suficient (în pofida anorexiei datorată uremiei) pentru a asigura creşterea şi a nu produce hipercatabolism şi scăderea rezistenţei organismului la infecţii (care există oricum prin incompetenţă imună).

Aportul proteic va fi drastic redus. Malnutriţia proteică are loc în ciuda unui aport echilibrat, datorită alterării metabolismului proteic prin uremie - există un constituent al plasmei uremice dializabil care inhibă sinteza proteică. Se recomandă ingestia proteică la un nivel care să menţină ureea sanguină la 20-30 mmol/l.

(3) Modificări electrolitice

Majoritatea uremicilor prezintă un conţinut crescut al Na plasmatic, dar există boli de bază caracterizate prin pierdere de Na, unele cu hipoaldosteronism hiporeninemic şi afectarea creşterii (uropatii obstructive, displazii renale).

(4) Modificări endocrine:

- STH prezintă modificările deja arătate mai sus;
- hiperprolactinemie - nemodificată de dializă;
- nivelul testosteronului - normal în copilărie, rămâne redus la pubertate;
- niveluri crescute ale hormonului luteinizant la băieţi;
- hormonii tiroidieni - la limita inferioară, cu TSH scăzut; excepţie fac copiii cu cistinoză, care dezvoltă hipotiroidie cu TSH crescut.

La aproximativ 15% dintre copiii cu IRC încetinirea creşterii se datorează şi scăderii nivelurilor sanguine ale somatostatinei, alături de deficitele nutriţionale şi ale metabolismului fosfo-calcic (în timp ce majoritatea pot dovedi niveluri crescute sau normale ale somatostatinei). La aceştia IGF II, uneori şi IGF I sunt crescute; este crescut nivelul seric al proteinei 3 IGF-binding (corelat cu scăderea RFG). Terapia cu hormon de creştere recombinat produce accelerarea creşterii, fără a avea însă efect asupra forţei musculare; nu s-au înregistrat efecte adverse asupra funcţiei renale, dar a crescut procentul anomaliilor osoase osteodistrofice.

4. Osteodistrofia renală

Prezintă frecvenţă mult crescută la copil, în comparaţie cu adultul uremic (turnover rapid al osului, procese de creştere şi remodelare osoasă); rata de apariţie este maximă la copiii cu malformaţii renale congenitale şi IRC instalată precoce.

a. Modificarea care apare în plus faţă de leziunile adultului este **rahitismul uremic** - prin alterări la nivelul metafizei osoase.

- la o scădere a RFG < 50ml/min/1,73m^2 apar deficite în concentraţia $1,25(OH)_2D_3$;
- la scăderea RFG < 45ml/min/1,73m^2 încep să crească valorile PTH seric. Biopsiile osoase pot detecta schimbări minore în acest stadiu, până la apariţia modificărilor radiologice;
- la RFG < 35ml/min apar modificări majore ale PTH seric şi se constituie anomalii detectabile radiologic.

b. Imaginile radiologice caracteristice în osteodistrofia renală a copilului sunt:

- eroziunile subperiostale (sugestive pentru osteită fibroasă);
- modificările la nivelul metafizelor (sugestive pentru rahitismul renal);
- rar, modificări ce sugerează osteoscleroza la nivelul contururilor vertebrale.

În asociere cu aceste leziuni pot apărea:

- **epifizeoliza** - acumulare de os şi ţesut fibros la nivelul zonelor radiotransparente dintre centrele de osificare;
- **necroza aseptică a osului**, mai ales a capului femural (frecventă la transplantaţi, datorită corticoterapiei);
- **calcificări** la nivelul ţesuturilor moi şi oaselor (conjunctivale, corneene);
- **osteomalacia** apare mult mai rar în ultima vreme, după renunţarea la chelatorii cu Al. Copiii absorb mai repede Al alimentar, un nivel seric normal sau numai discret crescut neputând exclude intoxicaţia cu Al. Un test util este administrarea unei doze de desferioxamină şi măsurarea consecutivă a concentraţiei Al seric; valori de peste 150 mg/l sunt înalt sugestive pentru intoxicaţia cu Al.

c. Prevenirea instalării osteodistrofiei renale poate fi posibilă în condiţiile unei monitorizări atente a modificărilor incipiente în metabolismul fosfocalcic.

d. Tratamentul osteodistrofiei renale la copil se bazează pe următoarele reguli:

- restricţia aportului de fosfaţi (diminuarea consumului de lactate), menţinând necesarul proteic zilnic;
- administrarea de chelatori ai fosfaţilor la mese: săruri de calciu (acetat, carbonat, citrat). Nu se vor administra chelatori cu Al şi se vor monitoriza nivelurile Al plasmatic bazale şi provocate (la nevoie se recurge la admnistrarea de desferioxamină în cursul dializei);
- administrarea vitaminei D_3 numai după scăderea fosfatemiei; este preferată $1\alpha(OH)D_3$;
- dacă în cursul tratamentului cu Ca + vitamina D_3 se dezvoltă hipercalcemie, se va opri temporar suplimentul de calciu. Se va măsura PTH seric:
  - PTH crescut indică hiperparatiroidism secundar. Se încearcă puls-terapie cu calcitriol oral sau i.v. Dacă nu se obţin rezultate, se indică paratiroidectomie.
  - PTH scăzut (< 55 pg/ml) şi fosfataza alcalină scăzută indică osteodistrofie cu turnover scăzut. Se va reduce concentraţia calciului în soluţia de dializă (1,25 mmol/l) şi se administrează doze mici de D_3.

5. Anemia

Este mai severă la copil decât la adulţi; este accentuată la cei aflaţi la vârste prepubertare şi la cei trataţi prin HD.

a. Cauzele sunt cele descrise la adulţi, scăderea valorilor Hb fiind datorată combinaţiei între: deficitul de EPO, fier, acid folic; depresia medulară uremică; scăderea duratei de viaţă a hematiilor; pierderi sanguine.

b. Tratamentul anemiei include:

- administrarea eritropoietinei umane recombinate; rutele de administrare sunt diferite: i.v., s.c., i.p. (ultima fiind recent abandonată datorită riscului de peritonite). Administrarea i.v. necesită pentru menţinerea Ht la circa 30%, doze defalcate pe grupele de vârstă; doze de întreţinere/săptămână:

B.C.U. „M. EMINESCU" IAȘI

< 5 ani	5-10 ani	10-15 ani	> 15 ani
320 UI/kg	230 UI/kg	158 UI/kg	136 UI/kg

Pentru administrarea subcutanată, accesibilă în CAPD, se menţine un Ht de circa 30% cu numai 100 UI/kg/săptămână, în doză unică sau două prize.

c. Reacţii adverse

- poate produce iritaţie locală datorită citratului folosit drept vehicul;
- HTA în prima lună de tratament;
- convulsii;
- coagulare la locul de puncţionare;
- reducerea eficienţei dializelor.

Necesită supliment de fier oral: 5 mg/kg/zi sau i.v. Se va administra la un nivel al feritinei < 60 mg/l.

6. Complicaţii cardiovasculare

a. HTA recunoaşte aceleaşi două **cauze principale** ca şi la adult, cu măsuri terapeutice specifice.

● **HTA volum-dependentă** poate persista la dializaţi datorită:

- UF insuficiente;
- dializei inadecvate (folosind dializoare prea mari), cu hipotensiune în cursul dializei şi HTA la restituire;
- compensării hipotensiunii arteriale din timpul dializei cu PEV saline (scăderea unui volum mare câştigat între dialize se face prin UF şi dializă secvenţială, pentru a scădea riscul hipoTA). Bolnavii care se încarcă mult între dialize fac frecvent hipoTA de UF, cu calitate proastă a dializei, cu uree mare postdializă, ceea ce accentuează anorexia dată de încărcarea lichidiană în zilele fără dializă;
- nerespectarea regimului hiposodat, cu hipernatremie şi stimularea centrului setei.

● **HTA renin-dependentă** poate răspunde la IEC; rar este necesară nefrectomia bilaterală.

b. Insuficienţa cardiacă a copilului uremic recunoaşte drept cauze combinate:

- HTA cu evoluţie îndelungată;
- toxicitatea uremică pe fibra miocardică;
- malnutriţia;
- anemia;
- uneori, fistule arteriovenoase hiperdezvoltate, cu creşterea întoarcerii venoase.

7. Complicaţii neurologice

Copiii cu malformaţii renale congenitale şi IRC instalate precoce prezintă o dezvoltare neurologică incompletă, datorată combinaţiei dintre efectele nocive ale malnutriţiei, diselectrolitemiilor, jocurilor de osmolaritate şi toxicitatea Al. Această evoluţie poate fi împiedicată numai prin realizarea precoce a transplantului renal.

Abordarea problemelor de management şi tratament trebuie să ţină seama de particularităţile grupelor de vârstă, punând accentul pe metode de supleere renală practicabile la domiciliu şi pe necesitatea transplantului renal.

Ţările dezvoltate practică - pentru copiii uremici - dializa peritoneală, în condiţiile unui program naţional de transplant renal intensiv.

Bibliografie

- *Andreucci VE, Fine LG: International Yearbook of Nephrology, 1992*
- *Attman PO, Alaupovic P: Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. Kidney Int. 39, 1991*
- *Balaskas EV, Oreopoulus DG: Uremic pruritus. Nephrol Dial Transplant 21, 1992*
- *Bennett JV, Brachman PS: Hospital Infeçtions, ed 2, 1992*
- *Bennett WM, Aronoff GR, Golper TA, Morrison G, Singer I, Barter DC: Drug Prescribing in Renal Failure Dosing Guidelines for adults, 1990*
- *Bergstrom J, Furst P: Uremic toxins. Kidney Int. 13, 1978*
- *Bergstrom J: Uremia is an intoxication. Kidney Int. 28, 1985*

- *Brater DC: Drug Use in Clinical Medicine, ed 6, 1993*
- *Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, ed 5, WB Saunders, Philadelphia, 1996*
- *Ciocâlteu Al: Insuficienţa renală cronică, editura ICTCM, 1994*
- *Ciocâlteu Al, Costică Ioan I, Matei I: Actualităţi în osteodistrofia renală. Infomedica nr 1 (22), 1996*
- *Ciocâlteu A, Mănescu M: Tratamentul hipertensiunii arteriale în insuficienţa renală cronică. Infomedica 3 (15), 1995*
- *Ciocâlteu Al, Mănescu M, Rădulescu D: Eritropoietina - terapia ideală a anemiei din insuficienţa renală cronică. Infomedica 6 (18), 1995*
- *Ciocâlteu Al, Rădulescu D, Andronescu D, Mănescu M, David C, Ciortea D, Teodorescu Gh: Osteodistrofia renală. Revista de ortopedie şi traumatologie nr 1-2, 1995*
- *Couser WG, Johnson RJ: Mechanisms of progressive renal disease in glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 23, 1994*
- *Danielson B: R-HU EPO hyporesponsiveness, Neprol Dial Transpl 10 (suppl 2), 1995*
- *Edelman CM: Pediatric Kidney Disease, ed2, Little, Brown and Company, Boston, 1992*
- *Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW: Corection of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erithropoietin. N Engl J Med 316, 1987*
- *Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994*
- *Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM: Replacement of renal function by dialysis, Kluwer Academic Publisher, ed 4, 1995*
- *Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby - Year Bok, 1995*
- *Malluche HH, Faugere MC: Renal osteodistrophy. N Engl J Med 321, 1989*
- *Massry SG, Sellers AL: Clinical Aspects of Uremia and Dialysis, Williams & Wilkins, Baltimore, 1976*
- *Massry SG: The toxic effects of parathyroid hormone in uremia. Semin Nephrol 3, 1983*
- *Massry S, Glassock R: Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995*
- *Mitch WE, Brenner BM, Stein JH: The Progressive Nature of Renal Disease, WB Saunders, Philadelphia, 1986*
- *Mitch WE, Stein JH: Contemporary Issues in Nephrology, Churchill Livingstone Inc, New York, 1992*
- *Mitch WE, Klahr S: Nutrition and the Kidney, Churchill Livingstone Inc, New York, 1993*
- *Ritz E, Koch M: Morbidity and mortality due to hypertension in patients with renal failure. Am J Kidney Dis 21, 1993*
- *Rostand SG, Rutski EA: Pericarditis in end-stage renal disease. Cardiol Clin 8, 1990*
- *Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Segre G: The aplastic form of renal osteodystrophy. Nephrology Dialysis Transplantation vol 11, suppl.3, 1996*

capitolul 17

METODE DE EPURARE EXTRACORPOREALĂ

Alexandru Ciocâlteu, Dimitrie Capşa, Ovidiu Sorin Golea, Cristian Grigoriu

Tratamentul IRC beneficiază de metodele de epurare extrarenală (reprezentate de hemodializă şi dializa peritoneală) şi de transplantul renal. În acest capitol sunt descrise tehnicile de epurare extracorporeală (hemodializa şi variantele sale); dializa peritoneală va fi tratată într-un capitol separat.

I. PRINCIPIILE FIZICO-CHIMICE ALE HEMODIALIZEI (HD)

Hemodializa este o metodă de epurare extrarenală prin care se îndepărtează toxinele uremice şi se corectează dezechilibrele hidroelectrolitice şi acidobazice din uremie, punând în contact, prin intermediul unei membrane semipermeabile, sângele bolnavului uremic cu soluţia de dializă, soluţie cu o compoziţie electrolitică asemănătoare cu a sângelui. HD nu corectează tulburările funcţiilor endocrine şi metabolice ale rinichiului.

- **Epurarea toxinelor uremice** - prin difuziune (mecanismul principal) şi prin convecţie (transportul solviţilor ce însoţeşte procesul de ultrafiltrare).
- **Echilibrarea hidrică** (volemică) - prin ultrafiltrare.
- **Restabilirea echilibrului acidobazic** - prin adăugarea de sisteme tampon (acetat/bicarbonat) în soluţia de dializă.

A. EPURAREA TOXINELOR UREMICE (A SOLVIŢILOR)

1. Difuziunea este mecanismul principal de epurare a solviţilor în cadrul HD. La nivelul membranei semipermeabile a dializorului, solviţii trec din compartimentul cu concentraţie mai mare în cel cu concentraţie mai mică.

Cantitatea de solvit care trece prin membrană variază direct proporţional cu gradientul de concentraţie la nivelul membranei, cu suprafaţa membranei şi cu coeficientul de transfer de masă (Ko - caracteristică specifică fiecărui tip de membrană).

Coeficientul de transfer de masă depinde de porozitatea şi grosimea membranei, greutatea moleculară a toxinei (solvitului) şi fluxurile soluţiilor din cele 2 compartimente (rata fluxului sanguin şi rata soluţiei de dializă); coeficientul de transfer de masă creşte cu cât membrana dializorului este mai subţire şi mai poroasă, cu cât GM a solvitului este mai mică şi cu cât ratele fluxurilor în cele 2 compartimente ale dializorului sunt mai mari.

La nivelul membranei dializorului, prin procesul de difuziune, solviţii pot trece fie din sânge în soluţia de dializă (ex. uree, creatinină), fie din dializat în sângele pacientului (ex. bicarbonat) conform sensului gradientului lor de concentraţiei.

2. Convecţia, transportul solviţilor ce acompaniază procesul de ultrafiltrare, este tratată în cadrul ultrafiltrării.

Cantitatea de solviţi epurată prin dializă este măsurată ca clearance (K), care poate fi calculat conform formulei:

$$K = \frac{Q_B (C_A - C_B)}{C_A}$$, unde

Q_B = fluxul sângelui în dializor

C_A = concentraţia solvitului la intrarea în dializor („arterială" - A - în linia arterială)

C_B = concentraţia solvitului la ieşirea din dializor („venoasă"- B - în linia venoasă a circuitului extracorporeal).

Formula de mai sus ignoră procesul de ultrafiltrare care face ca sângele care iese din dializor (Q_{Bo}) să fie în cantitate mai mică decât cel care intră în dializor (Q_{Bi}). Ca urmare, o formulă mai corectă a K este:

$$K = \frac{Q_{Bi} \times C_A - Q_{Bo} \times C_B}{C_A} = \frac{Q_{Bo} (C_A - C_B) + Q_{UF}}{C_A}$$, unde

Q_{UF} este rata ultrafiltrării şi reprezintă diferenţa dintre Q_{Bi} şi Q_{Bo}.

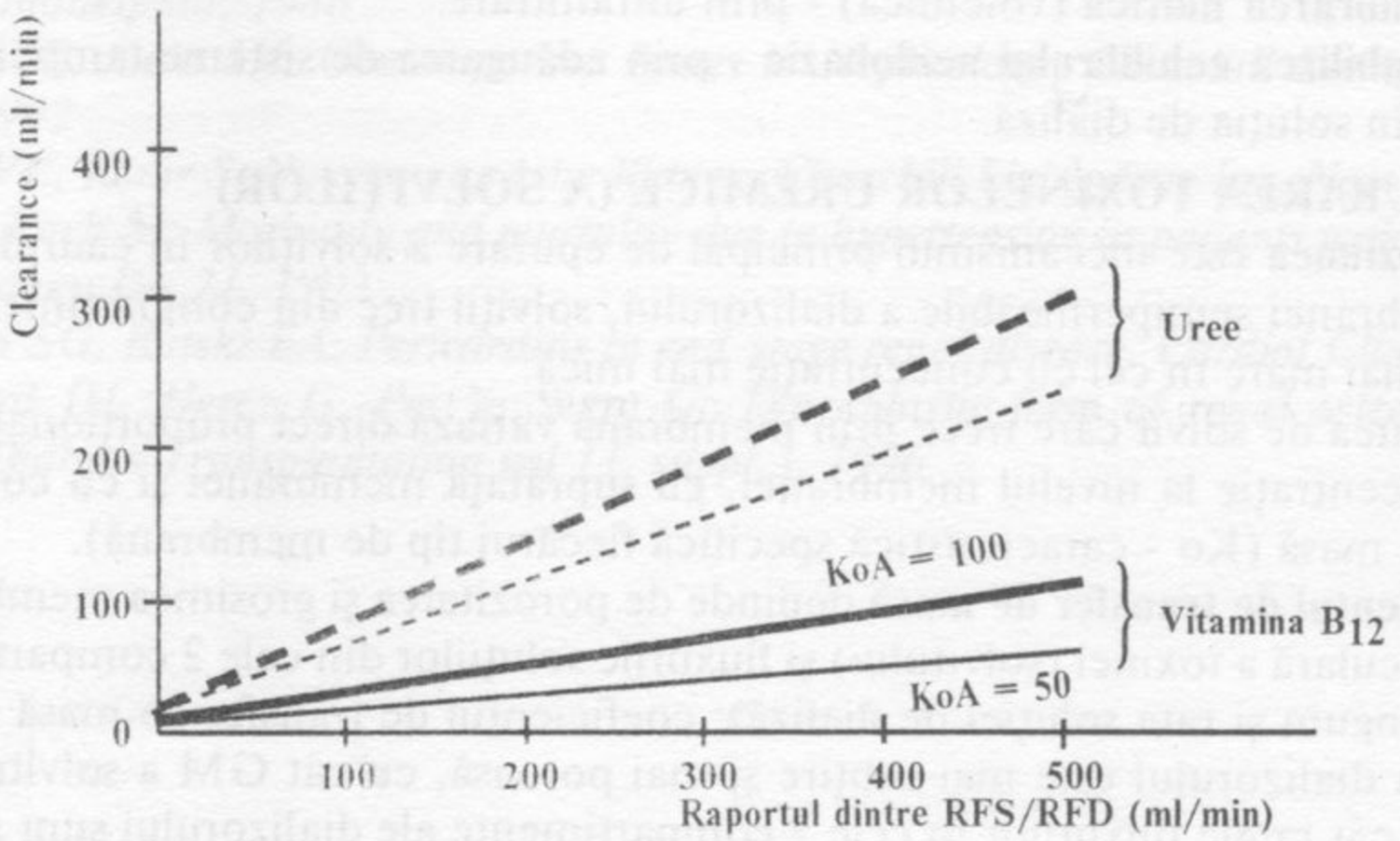
Această formulă estimează clearance-ul total al sângelui, considerând că solviţii sunt epuraţi uniform din eritrocite şi plasmă. Practic, însă, difuzează numai solviţii din apa plasmatică şi nu şi cei din apa eritrocitară; ca urmare, formula de mai sus reprezintă o supraestimare a K real. De obicei apa plasmatică se consideră a fi aproximativ 93% din volumul plasmatic, iar apa eritrocitară 72% din volumul eritrocitar.

Pentru a îndepărta inconvenientele acestor corecţii, pentru substanţele care difuzează din sânge în dializat se poate calcula „apariţia" solvitului în dializat conform formulei:

$$K = \frac{Q_{Do} \times C_{Do}}{C_A}$$, unde

Q_{Do} şi C_{Do} reprezintă fluxul dializatului, respectiv, concentraţia solvitului în dializat în predializă; C_A este concentraţia corectată a apei plasmatice.

Transportul prin difuziune al solviţilor depinde de rata fluxului sanguin şi a dializatului şi de produsul dintre coeficientul de transfer de masă şi suprafaţa membranei (Ko x A).



RFS - rata fluxului sanguin; RFD - rata fluxului dializatului

Pentru solviţii cu GM mică, cum este ureea, clearance-ul creşte direct proporţional cu fluxul sanguin şi fluxul dializatului până atinge un platou, dincolo de care creşterea fluxurilor nu se mai însoţeşte de creşterea clearance-urilor solviţilor. Pentru moleculele cu GM mai mare, platoul apare la valori mai mici ale fluxurilor şi nu se mai modifică. Clearance-ul moleculelor mici este considerat a fi **flux-dependent**, datorită influenţei modificărilor fluxurilor

sanguin şi ale dializatului asupra epurării lor. Clearance-ul moleculelor mai mari este considerat a fi **membrană-dependent.** fiind influenţat mai mult de coeficientul de transfer de masă: există o relaţie direct proporţională între KoA şi clearance-ul solviţilor. KoA poate fi crescut fie prin creşterea Ko. fie prin creşterea suprafeţei efective (A). Ko poate fi crescut fie prin creşterea porozităţii membranei, fie prin scăderea grosimii ei.

În practică, modul cel mai eficient de a creşte clearance-ul moleculelor mici este de a creşte rata fluxului sanguin (fluxul dializatului este de obicei constant= 500 ml/min); când rata fluxului sanguin scade datorită recirculării la nivelul accesului vascular, se poate folosi un dializor cu o membrană mai subţire sau cu o suprafaţă mai mare. Pentru moleculele cu GM mai mare, obţinerea unui clearance mai mare se face prin folosirea unei membrane mai poroase, cu o suprafaţă mai mare, a unei membrane mai subţiri sau a unei combinaţii a acestora.

Valorile KoA pot fi luate din tabele speciale ale producătorilor de dializoare. Trebuie subliniat că valorile date de fabricanţi sunt mai mari decât cele in vivo, deoarece:

- sunt calculate ca clearance-uri în mediu apos, nu în sânge;
- sunt calculate la fluxuri fixe de sânge.

B. ULTRAFILTRAREA (UF)

1. Definiţie

Ultrafiltrarea reprezintă procesul prin care se îndepărtează, la nivelul rinichiului artificial, excesul de apă din organism. Pe cele 2 feţe ale membranei semipermeabile a dializorului, apa şi substanţele dizolvate se mişcă în funcţie de gradientul de concentraţie. Un gradient de concentraţie al apei poate fi obţinut printr-o forţă osmotică sau una hidrostatică, ambele putând fi folosite pentru a realiza ultrafiltrarea; forţa hidrostatică este mult mai eficientă.

Rata UF = (permeabilitatea membranei pentru apă) x (forţa hidrostatică + forţa osmotică).

2. Producerea UF

UF este produsă prin aplicarea unui gradient hidrostatic care favorizează mişcarea apei din sânge în dializat. Când se foloseşte dializat izoton, presiunea osmotică dată de concentraţia proteinelor plasmatice determină mişcarea apei din soluţia de dializă spre sânge.

Importanţa celor 2 forţe, hidrostatică şi osmotică, în producerea UF poate fi evidenţiată prin studierea a 2 modele ipotetice:

- Sângele şi soluţia de dializă sunt separate printr-o membrană semipermeabilă (permeabilă pentru apă, impermeabilă pentru proteinele şi celulele sanguine), la nivelul căreia nu există diferenţă de presiune hidrostatică între cele 2 compartimente. Dacă în soluţia de dializă există în concentraţie crescută o substanţă osmotic activă (de exemplu glucoza cu GM 180 daltoni), aceasta va crea un gradient osmotic care va mişca apa din sânge în soluţia de dializă; mişcarea apei are loc prin difuziune. În practică acest proces nu este atât de simplu, putând fi complicat de o serie de evenimente care modifică gradientul osmotic, şi deci mişcarea apei:

  - glucoza, care este o moleculă mică, poate traversa prin difuziune membrana semipermeabilă şi în sens invers faţă de gradientul său de concentraţie;
  - apa, ajunsă în soluţia de dializă, reduce concentraţia glucozei în dializat, încetinind astfel difuziunea apei din sânge în dializat;
  - proteinele din sânge, care sunt macromolecule ce nu pot traversa membrana, exercită un efect osmotic, favorizând reabsorbţia apei din dializat în sânge;
  - încărcătura electrică a diferitelor substanţe dizolvate în sânge şi dializat modifică mişcarea electroliţilor de-a lungul membranei ca răspuns la diferenţele de concentraţie a lor.

- Cel de-al doilea model foloseşte o membrană rigidă, care separă soluţia de dializă şi compartimentul sanguin; cele 2 compartimente au osmolaritate şi compoziţie electrolitică identice. Aplicarea unei presiuni hidrostatice la nivelul compartimentului sanguin determină mişcare apei din sânge în dializat prin porii membranei; cantitatea de lichid care traversează membrana se numeşte ultrafiltrat. Pe lângă apă, prin porii membranei, în orice

proces de ultrafiltrare trec şi molecule solvite, proces numit **convecţie.** Cu cât cantitatea de ultrafiltrat este mai mare, cu atât mai multe particule solvite vor traversa membrana; acest efect de convecţie a substanţelor solvite împreună cu apa, prin membrană, ca răspuns la un gradient de presiune (osmotic sau hidrostatic) este cunoscut sub termenul de **"solvent drag".**

Pentru a avea activitate osmotică, particulele solvite trebuie să nu treacă prin membrană; glucoza va avea activitate osmotică numai pentru membranele cu pori având diametrul mai mic decât diametrul moleculei de glucoză. La o membrană semipermeabilă (cu pori de diferite mărimi), porii cu diametrul mai mare decât al glucozei nu participă în mişcarea apei determinată de presiunea osmotică. UF determinată de gradientul de presiune hidrostatică are loc în special la nivelul porilor mari ai membranei.

3. Gradientul de presiune hidrostatică reprezintă diferenţa dintre presiunea sanguină şi presiunea din dializat.

4. Gradientul de presiune osmotică este rezultatul diferenţei dintre suma concentraţiilor tuturor particulelor solvite în sânge şi suma concentraţiilor tuturor particulelor solvite în dializat. În cazul unei membrane semipermeabile, cum sunt membranele celulozice, în timpul dializei pot exista o serie de substanţe active osmotic care pot difuza prin membrană. Pentru a aprecia contribuţia unei molecule solvite la gradientul de presiune osmotică transmembranară este necesară cunoaşterea vitezei cu care traversează membrana în comparaţie cu apa, ca răspuns la aplicarea unei presiuni hidrostatice:

$$C_f = \frac{N}{Q_f} = C_S \times (1 - \varepsilon), \text{ unde}$$

N = fluxul net de solvit prin membrană
Q_f = fluxul net de apă prin membrană
C_f = concentraţia solvitului în ultrafiltrat
C_S = concentraţia solvitului în soluţia ce trebuie ultrafiltrată
ε = coeficientul de respingere al membranei; este o proprietate intrinsecă a membranei şi reprezintă o măsură a gradului în care membrana limitează mişcarea solviţilor. Când porii membranei sunt mai mari şi decât moleculele de apă şi decât particulele solvite, $\varepsilon = 0$ şi concentraţia soluţiei nu se modifică de-a lungul membranei; în cazul proteinelor (care nu trec deloc prin membrană), $\varepsilon = 1$.

5. În practică este preferabil de folosit **coeficientul de selecţie (sieving coefficient - S)** ca măsură a gradului de permeabilitate a membranei pentru o substanţă solvită; acesta poate fi calculat în funcţie de coeficientul de respingere, conform formulei:

$\varepsilon = 1 - S$

Ca urmare, $S = \frac{C_f}{C_S}$

Măsurarea coeficientului de selecţie (S)

Măsurarea S are valoare mică pentru membranele de Cuprophan care au permeabilitate hidrostatică relativ mică, faţă de membranele de hemofiltrare (maxim 5 litri de apă pot fi extrase la o HD cu membrană de Cuprophan şi deci, cantitatea maximă de uree, creatinină şi alte substanţe uremice extrase este cea din 5 litri de plasmă). Transportul moleculelor mici, cu GM<5.000 daltoni, se face predominant prin difuziune şi mai puţin prin convecţie şi, de aceea, la acestea este important de cunoscut S. Excepţie fac electroliţii la care predomină transportul prin convecţie.

Compararea coeficienţilor de selecţie pentru diferite memebrane de HD

Solvit	GM(daltoni)	Coeficient de selecţie (sieving)	
		Cuprophan	AN69 (poliacrilonitril)
Uree	60	1	1
Sucroză	342	0,79	0,98
Vitamina B_{12}	1355	0,63	0,94
Inulina	5200	0,31	0,78

Transportul moleculelor medii se face predominant prin convecţie dar, la membranele de Cuprophan, coeficientul lor de selecţie este destul de mic.

Membranele de dializă cu flux crescut (poliacrilonitril, polisulfonă, triacetat de celuloză) au o permeabilitate hidrostatică mult mai mare decât cele de Cuprophan şi pori mult mai mari; coeficienţii de selecţie, inclusiv ai moleculelor medii, sunt mai mari.

6. Coeficientul de reflecţie al membranei

Aplicarea acestor ecuaţii la o membrană semipermeabilă trebuie să ţină seama şi de coeficientul de reflecţie al membranei - **δ** - care reprezintă o măsură a "semipermeabilităţii membranei", reprezentând o caracteristică a relaţiei membrană/soluţie de dializă. Coeficientul de reflecţie diferă de cel de selecţie prin aceea că primul reprezintă o valoare constantă într-o varietate de condiţii tehnice (fluxul soluţiei prin membrană, structura membranei etc.), pe când cel de-al doilea este un parametru variabil în funcţie de condiţiile experimentale.

Concentraţia solviţilor în ultrafiltrat depinde nu numai de coeficientul de reflecţie, ci şi de mărimea ratei fluxului ultrafiltratului; când rata fluxului este foarte crescută în comparaţie cu permeabilitatea membranei pentru solvit, predomină convecţia şi ε se apropie de δ; când este mai mică decât permeabilitatea membranei pentru solvit, predomină procesele de difuziune.

7. Presiunea oncotică

Rata UF în glomerul este dependentă în special de presiunea oncotică, care nu are valori foarte crescute, dar este prezentă asimetric în interstiţiu (mai mare decât în plasmă) şi este aproape egală cu gradientul de presiune hidrostatică. Spre deosebire de glomerulul uman normal, în rinichiul artificial gradientul de presiune hidrostatică este factorul primordial de care depinde rata UF, presiunea hidrostatică fiind mult mai mare decât presiunea osmotică (presiunea transmembranară putând fi modificată între 20-250 mmHg), iar presiunea oncotică este neglijată în calculul ratei de UF. Deşi molecule solvite cu GM mică prezente în plasma uremicului (exemplu uree, glucoză) pot modifica substanţial osmolaritatea soluţiei, ele produc o rată de UF mai mică decât ar produce moleculele cu GM mare cu aceeaşi osmolaritate, deoarece coeficientul lor de reflecţie prin membranele celulozice este <1. În dializa peritoneală, concentraţia glucozei, al cărei coeficient de reflecţie la nivelul peritoneului este mai mare, este factorul principal care determină UF.

8. Transportul de solviţi în cadrul UF (convecţia)

Transferul prin convecţie nu depinde de mărimea solvitului şi nu necesită neapărat existenţa unui gradient de concentraţie. Procesul de convecţie este de importanţă mai mică faţă de cel de difuziune pentru membranele clasice de dializă (din Cuprophan), care au permeabilitate scăzută pentru apă. Pentru membranele cu permeabilitate crescută pentru apă (membrane cu "flux crescut"), contribuţia ambelor procese - convecţie şi difuziune - este importantă. Pe măsură ce rata UF creşte, transportul prin difuziune devine practic neglijabil.

Masa totală de solviţi transportată printr-o membrană reprezintă suma transportului prin convecţie plus transportul prin difuziune, conform formulei:

$$J_S = \underset{\text{(difuziune)}}{Pm\,\delta C} + \underset{\text{(convecţie)}}{C\,(1-\delta)\,J_f}, \quad \text{unde}$$

Pm = permeabilitatea membranei pentru solvit
δC = gradientul de concentraţie al solvitului dintre sânge şi dializat
C = C sânge - Z (C sânge - C dializat)
J_S = fluxul solvitului
J_f = fluxul ultrafiltratului
Z = factor ce depinde (invers proporţional) de coeficientul de respingere (ε).

C. ECHILIBRUL ACIDOBAZIC

Uremicii prezintă acidoză metabolică compensată prin hiperventilaţie respiratorie; pH-ul plasmatic este 7,35-7,40, P_{CO_2} este scăzută (30-35 mEq/l), bicarbonatul seric este

scăzut (16-20 mEq/l). Corectarea acidozei metabolice se face prin adăugarea de acetat sau bicarbonat de sodiu în soluţia de dializă.

● **Acetatul de sodiu** este metabolizat în cadrul ciclului Krebs, cu producerea a 1 mol de bicarbonat pentru fiecare mol de acetat. Are avantajul că este necesar un singur concentrat de dializă. Dezavantaje: creşte instabilitatea cardiovasculară datorită efectelor sale vasodilatatoare şi metaboliţilor săi; este implicat în producerea hipoxemiei, a hiperfosfatemiei şi activării citokinelor (IL-1). Concentraţia sanguină a acetatului creşte progresiv în primele 2-3 ore de dializă, după care scade, fiind metabolizat în bicarbonat. La o oră după o şedinţă de dializă de 4 ore, tot acetatul a fost transformat în bicarbonat. Din acest motiv, în HD scurte şi cu flux crescut, folosirea acetatului este inadecvată, deoarece se produce acidoză metabolică şi acetatemie importantă.

● **Dializa cu bicarbonat** necesită două concentrate de dializă: concentratul „acid" (conţine toate componentele soluţiei de dializă, cu excepţia bicarbonatului; conţine şi o cantitate mică de acid acetic, pentru a asigura un mediu acid atunci când cele 2 concentrate sunt amestecate şi pentru a preveni precipitarea bicarbonatului de sodiu şi a clorurii de sodiu) şi concentratul „bicarbonat", care conţine bicarbonat de sodiu şi clorură de sodiu. La amestecare, proporţia este de 34 părţi apă la 1 parte concentrat „acid" şi 1,8 părţi concentrat „bicarbonat". Acidul din concentratul acid eliberează CO_2 când este amestecat cu concentratul bicarbonat: se formează astfel acid carbonic care previne formarea şi precipitarea carbonatului. Dializa cu bicarbonat are o mai bună toleranţă cardiovasculară.

II. HEMODIALIZOARE ŞI DISPOZITIVE ASOCIATE

Sistemul de HD este alcătuit din două circuite extracorporeale diferite - circuitul sanguin şi circuitul soluţiei de dializă; contactul dintre ele se realizează la nivelul dializorului, prin intermediul membranei semipermeabile.

● **Circuitul sanguin extracorporeal** - permite circulaţia sângelui de la bolnav la dializor şi înapoi, cu un debit de 200-300 ml/min. Cuprinde:
- calea de abord vascular;
- linia arterială;
- dializor;
- linia venoasă.

● **Circuitul soluţiei de dializă** - este reprezentat de sistemul aparatului de dializă pentru prepararea soluţiei, împreună cu sistemul de circulaţie a acesteia prin dializor (cu un debit caracteristic tipului de dializor folosit).

A. CARACTERISTICILE DIALIZORULUI IDEAL

În hemodializă, sângele şi soluţia de dializă circulă în sensuri opuse de o parte şi de alta a membranei. Dispozitivul în care se află membrana semipermeabilă se numeşte dializor.

Un **dializor ideal** trebuie să întrunească anumite caracteristici:
- clearance crescut pentru toxinele uremice cu greutate moleculară mică şi medie;
- pierderi neglijabile ale solviţilor vitali (aminoacizi, proteine cu greutate moleculară mică);
- nivel adecvat de UF;
- retrofiltrare minimă la rate scăzute ale UF;
- volum redus al compartimentului sanguin;
- materiale de construcţie netoxice şi netrombogenice;
- fiabilitate crescută;
- cost scăzut;
- posibilitatea reutilizării fără efecte adverse.

B. MEMBRANE FOLOSITE PENTRU FABRICAREA DIALIZOARELOR

1. Membrana ideală:
- permeabilitate crescută, dar pierderea solviţilor vitali trebuie să fie neglijabilă;
- ultrafiltrarea să fie controlabilă şi reproductibilă;

- biocompatibilă cu sângele cu care vine în contact;
- să poată fi sterilizată fără a-şi altera proprietăţile de difuziune sau convecţie şi nici biocompatibilitatea.

2. Clasificarea membranelor se face după materialul din care sunt contruite: celulozice sau sintetice.

Materialul membranar		Denumire uzuală
Celuloză	Celuloză regenerată	Cuprofan Celofan Bioflux
Celuloză modificată	Celuloză diacetat Celuloză triacetat Celuloză hidrat Celuloză acetat Esteri saponificaţi de celuloză Celuloză 2-5 diacetat	Hemofan^{R} Dicea^{TM} SCE Diafan^{R}
Sintetic	Poliacrilonitril Polisulfonă Polietilvinilalcool Polimetilmetacrilat Policarbonat Poliamidă	AN69, SPAN, PAN PS, Biosulfone^{R} EVAL PMMA Gambrane^{R}

Membranele sintetice au un clearance mai bun pentru moleculele medii şi o mai bună biocompatibilitate; preţul lor este mai mare decât al celor celulozice.

C. TIPURI DE DIALIZOARE

Există 3 tipuri de dializoare: în bobină, în plăci şi capilare, care pot conţine membrane celulozice sau sintetice.

1. Dializorul în bobină constă dintr-o membrană tubulară amplasată pe o reţea de fibre de sticlă, dispuse în jurul unui miez central. În prezent nu mai este folosit.

2. Dializorul în plăci este format dintr-o membrană dispusă între două plăci striate, pe un suport metalic situat de o parte şi de alta a plăcilor. Asigură o bună epurare a solviţilor; poate fi folosit fără pompă de sânge deoarece are o rezistenţă scăzută la flux; manipularea sa este dificilă; sterilizarea se face cu formaldehidă, ceea ce favorizează hemoliza, iar expunerea repetată a personalului medical la formaldehidă produce afecţiuni respiratorii şi dermatologice. În prezent nu mai este folosit.

3. Dializorul capilar are compartimentul sanguin cu volum redus şi rezistenţă scăzută la flux. Conţine un mănunchi de fibre aranjate într-un suport tubular din material plastic. Mănunchiul de fibre este continuu la cele două capete şi răsucit de mai multe ori. Prin aceste fibre circulă sângele. Avantajul constă într-o suprafaţă mare de contact a dializantului cu sângele; inconvenientele constau în formarea de trombuşi şi coagularea sângelui datorită distribuţiei neregulate a fluxului sanguin în mănunchiul de fibre.

D. HEMOFILTRE

Hemofiltrele conţin membrane cu permeabilitate asemănătoare membranei bazale glomerulare umane. Compartimentul soluţiei de dializă lipseşte; transportul solviţilor are loc numai prin convecţie. Ultrafiltratul este extras din sânge prin aplicarea unui gradient de presiune hidrostatică. Lichidul îndepărtat este înlocuit cu o soluţie de substituţie ale cărei compoziţie şi cantitate sunt adaptate menţinerii echilibrului hidroelectrolitic al pacientului.

Hemofiltrele pot fi de tip capilar sau în plăci; se pot folosi atât în IRC, cât şi în IRA. Pot fi folosite şi fără pompă de sânge, dar atunci trebuie să aibă o foarte redusă rezistenţă hidraulică (realizată prin folosirea unor fibre mai scurte).

E. SEPARATOARELE DE PLASMĂ

Membranele utilizate au pori cu dimensiuni de 0,2-0,65 μm, ceea ce permite separarea solviţilor cu GM mare (câteva milioane de daltoni) de elementele celulare. Rata ultrafiltratului, generată de un flux sanguin de 100 ml/min, ajunge la 25-35%. Rata filtrării creşte rapid odată cu creşterea presiunii (zona hidrodinamică), după care atinge un platou (zona de platou) în care orice creştere a presiunii nu mai duce la creşterea ratei filtrării. În regiunea hidrodinamică, filtratul este fără hemoliză, dar aceasta se observă în regiunea de platou la presiuni mai mari.

F. DIALIZOARE PENTRU UZ PEDIATRIC

Alegerea dializorului se face în funcţie de suprafaţa corporală a copilului, astfel încât raportul suprafaţa dializorului/suprafaţa corporală a pacientului să fie de 0,75.

Alţi parametri care trebuie luaţi în considerare sunt: volumul circuitului extracorporeal, cleareance-ul, rata de ultrafiltrare şi rata fluxului sanguin. Volumul circuitului extracorporeal trebuie să fie sub 10% din volumul sanguin; volume mai mari determină hipotensiune intradialitică şi retenţie hidrică la sfârşitul dializei. Dezechilibrul dialitic poate fi evitat prin menţinerea cleareance-ului ureei sub 4 ml/min/kg; acest lucru se stabileşte prin alegerea unui flux sanguin adecvat, calculat în funcţie de greutatea pacientului conform formulei:

$$Qs = 2,5 \times Gc(kg) + 100.$$

Pentru copiii cu greutate < 10 kg, rata fluxului sanguin nu trebuie să depăşească 75 ml/min; la cei cu Gc > 40 kg se stabilesc rate ale fluxului sanguin ca la adulţi. Pentru evitarea reacţiilor adverse este necesară menţinerea ratei de UF sub 5% din Gc.

G. PERFORMANŢELE DIALIZOARELOR

Fluxul sanguin este cuprins între 150-250 ml/min.

Fluxul soluţiei de dializă este stabilit la 500 ml/min.

Eficienţa maximă se atinge la rate ale soluţiei de dializă de 2 ori mai mari decât rata fluxului sanguin; creşterea peste această limită nu duce la creşterea semnificativă a eliminării solviţilor.

În HD cu eficienţă crescută şi flux crescut rata fluxului sanguin depăşeşte 300ml/min şi rata fluxului dializatului ajunge la 800 ml/min.

1. Parametrii performanţelor dializoarelor

Aceşti parametri pot fi grupaţi în două categorii: cei legaţi de proprietăţile fizice ale dializoarelor (a) şi cei legaţi de caracteristicile dinamicii lichidelor (b).

a. Parametrii legaţi de proprietăţile fizice ale dializoarelor sunt: volumul compartimentului sanguin, volumul compartimentului soluţiei de dializă, suprafaţa dializorului, diametrul interior al carcasei dializorului, coeficientul de umplere şi densitatea fibrelor.

(1) Volumul compartimentului sanguin este cuprins între 40-110 ml pentru diversele tipuri de dializoare, cele mai utilizate fiind valorile medii; volumul compartimentului sanguin este mai mic decât cel al liniilor.

(2) Suprafaţa dializoarelor (= suprafaţa efectivă, care este suprafaţa plană corectată pentru pierderea de suprafaţă dată de contactul cu suportul membranei) este influenţată de condiţiile dinamice şi de presiunile aplicate în dializor. Suprafaţa dializoarelor capilare este dată de lungimea fibrelor, fiind influenţată şi de îmbibarea lor cu soluţii (pentru membranele de Cuprofan există o mărire a suprafeţei cu 13,5% după îmbibarea fibrelor).

(3) Diametrul intern al carcasei este important de cunoscut pentru minimalizarea staginării fluxului sanguin şi îmbunătăţirea distribuţiei lui.

(4) Densitatea fibrelor poate fi optimizată prin configurarea spaţiului dintre ele. Într-un aranjament optim, fibrele formează o suprafaţă hexagonală astfel încât centrele oricăror trei fibre adiacente formează un triunghi echilateral; măsurarea densităţii fibrelor se face prin calcularea raportului dintre numărul de fibre din centrul dializorului şi suprafaţa secţiunii carcasei.

b. Caracteristicile dinamicii lichidelor

(1) Rezistența la flux a compartimentului sanguin

În dializoarele capilare, presiunea aplicată este direct proporţională cu rata fluxului sanguin şi depinde atât de vâscozitatea acestuia, cât şi de geometria compartimentului sanguin (dializor şi linii).

În tabelul de mai jos sunt prezentate presiunile aplicate într-un dializor capilar (8000 fibre, cu lungimea de 230 mm şi diametrul interior 200 μm) în funcţie de rata fluxului sanguin şi Ht (modificările de presiune sunt raportate la un Ht de 25%):

Flux sanguin (ml/min)	Ht		
	25%	30%	35%
200	1.0	1,063	1,23
300	1.0	1,071	1,26
400	1.0	1,075	1,26

În practică, presiunea aplicată depăşeşte valoarea teoretică datorită modificărilor de dinamică a lichidelor din timpul utilizării dializorului, a vâscozităţii şi prezenţei de mici cheaguri.

(2) Rezistența la flux a compartimentului dializatului se calculează în mod asemănător cu rezistenţa la flux a compartimentului sanguin. Pentru dializoarele capilare rezistenţa la flux este determinată atât de dimensiunile compartimentului, cât şi de densitatea fibrelor. Rezistenţa la flux a compartimentului soluţiei de dializă ajunge la 20-40 mmHg, fiind dependentă de design, de fluxul dializatului şi de distribuţia acestuia.

(3) **Distribuția fluxului depinde de doi parametri:** timpul mediu de staţionare în compartiment (al sângelui sau dializatului) şi suprafaţa de distribuţie. Atât pentru sânge, cât şi pentru dializat timpul mediu de staţionare se calculează prin raportul dintre volumul primit şi flux (sanguin sau dializat). Pentru sânge, acest parametru influenţează procesele de transport al solviţilor (un timp crescut reduce gradientele de concentraţie, deci scade eficienţa), rata de filtrare (în terapia continuă, presiunea de filtrare - la un timp crescut - poate duce la colmatarea dializorului). Pentru soluţia de dializă, un timp prelungit reduce gradientele de difuziune, compromiţând difuziunea. În hemodiafiltrare, prelungirea timpului poate reduce transportul solviţilor prin prezenţa ultrafiltratului în compartimentul soluţiei de dializă.

La sfârşitul dializei, circuitul extracorporeal se spală cu soluţie salină pentru a returna pacientului tot volumul de sânge din circuit; prin acest proces, concentraţia sângelui scade în funcţie de volumul circuitului extracorporeal raportat la volumul de spălare, de rata spălării, de prezenţa de cheaguri în dializor sau în liniile sanguine. Scopul este returnarea cât mai completă a volumului sanguin, cu minimalizarea pierderilor de sânge în circuit. Toate dializoarele sunt trombogenice: trombogeneza depinde de inactivarea heparinei, de fixarea acesteia pe suprafeţele circuitului, de prezenţa de proteine plasmatice care leagă sau neutralizează heparina, de tehnica de spălare a circuitului, de gradul anticoagulării din timpul dializei, de pierderea de heparină prin membrana dializorului.

2. Transportul solviților

Dializanţa şi clearance-ul sunt doi parametri operaţionali importanţi ai dializorului.

Clearance-ul efectiv este un clearance corectat pentru posibila recirculare a sângelui prin circuit. Clearance-ul solviţilor este influenţat de Ht şi de proteinele plasmatice purtătoare ale unor solviţi; clearance-ul efectiv se reduce odată cu creşterea Ht.

- **În terapia continuă** sau în **hemofiltrare**, eliminarea solviţilor se face paralel cu ultrafiltrarea; stabilirea cantităţii de solviţi epurate se face cu ajutorul coeficientului de selecţie (S), care reprezintă raportul dintre concentraţia solviţilor din ultrafiltrat şi concentraţia plasmatică a acestora (S=1 atunci când solviţii traversează liberi membrana; S=0 atunci când solviţii nu traversează membrana).

• **În hemofiltrare** se adaugă sângelui o soluţie hidroelectrolitică optimă, fie înainte de intrarea acestuia în filtru (pre-diluţie), fie după ieşirea lui din filtru (post-diluţie). În tehnica cu prediluţie, clearance-ul sângelui total este echivalent cu clearance-ul plasmatic.

• **În hemodiafiltrare,** care este o tehnică de dializă ce combină HD convenţională cu o UF de 40-80 ml/min, principala cale de eliminare a solviţilor este difuziunea, dar pentru solviţii cu greutate moleculară mare apare şi transferul prin convecţie (aceste două procese apar mai degrabă simultan decât secvenţial).

Pentru descrierea performanţei dializoarelor se calculează clearance-urile acestora pentru diferiţi solviţi; pentru solviţii cu greutate moleculară mică s-au folosit substanţe ca ureea (GM=60), creatinina (GM=113) şi fosfatul (GM=134), iar pentru substanţele cu greutate moleculară mijlocie s-a folosit vitamina B_{12} (GM=1355).

Transportul solviţilor este influenţat de mai mulţi factori:

a. Condiţiile de lucru

Valoarea maximă a fluxului dializatului este $Q_D = 2Q_S$; peste această valoare, eliminarea solviţilor este minimă. Folosirea unor rate crescute ale fluxului dializatului pentru a mări eliminarea solviţilor este limitată de valoarea ratei fluxului sanguin, care nu depăşeşte 300 ml/min.

b. Compoziţia sângelui

Valorile crescute ale Ht (prin tratamentul cu EPO sau după transfuzii repetate de sânge) reduc clearance-ul solviţilor.

c. Proprietăţile membranelor

Performanţa globală a dializoarelor este determinată de proprietăţile membranelor, acestea fiind dependente de structura membranară. În HD şi în HF, rata transportului transmembranar este direct proporţională cu porozitatea membranei şi cu coeficientul de selecţie şi este invers proporţională cu grosimea membranei; în HF, rata transportului transmembranar este influenţată de diametrul porilor membranari şi de vâscozitatea fluidului şi este independentă de greutatea moleculară. Alţi factori membranari implicaţi în transportul solviţilor sunt: structura şi sarcina electrică de la suprafaţa membranei, care favorizează eliminarea solviţilor încărcaţi negativ (exemplu - fosfatul) şi adeziunea la membrană a elementelor celulare.

3. Transportul apei

Eliminarea apei în timpul HD, HDF şi HF are loc atât sub un gradient de presiune hidrostatică, cât şi sub un gradient de presiune osmotică transmembranar.

a. În HD, contribuţia ultimei componente este dependentă de compoziţia soluţiei de dializă. Un caz particular de gradient osmotic este reprezentat de presiunea exercitată de proteinele plasmatice deoarece membranele folosite în tehnicile de epurare extrarenală sunt impermeabile pentru proteine. **Presiunea oncotică (coloid-osmotică)** poate fi estimată din concentraţiile globulinelor serice şi albuminemiei. La o proteinemie normală, aceasta este de aproximativ 25 mmHg.

Presiunea transmembranară (PTM) din dializor este:

$$PTM = \frac{P_S \text{ intrare} + P_S \text{ ieşire}}{2} + \frac{P_D \text{ intrare} + P_D \text{ ieşire}}{2} - \text{Posm}$$

Transportul apei prin dializor depinde de suprafaţa acestuia, de permeabilitatea membranară pentru apă şi de gradientul de presiune hidrostatică.

b. În HF fluxul filtratului este mai puţin dependent de presiunea hidrostatică şi este influenţat de condiţiile hemodinamice de dializă.

c. În sistemele care folosesc membrane cu flux crescut, presiunea generată în compartimentul sanguin este contrabalansată de presiunea din compartimentul soluţiei de dializă pentru a minimaliza eliminarea lichidului (astfel, fluxul apei poate fi dinspre sânge spre dializat - **UF** - sau dinspre dializat spre sânge - **retrofiltrare**); deşi fenomenul de retrofiltrare este o caracteristică a membranelor cu flux crescut, apare mai rar în cazul folosirii

dializoarelor cu eficienţă crescută. Forţele de presiune din cele două compartimente ale dializorului determină direcţia filtrării. În cazul retrofiltrării, dacă există substanţe străine în dializat (exemplu - pirogeni), acestea pătrund în circulaţia sistemică şi pot genera febră şi stimularea de citokine active biologic.

d. Factori care influenţează transportul apei prin dializor - cei mai importanţi sunt: caracteristicile membranare, geometria dializorului, compoziţia sângelui şi temperatura.

(1) Caracteristicile membranare

Variaţia în UF este de +/- 8-10%, în funcţie de tipul de membrană. Pentru acelaşi tip de membrană, UF este influenţată de condiţiile de depozitare a dializoarelor (temperatură şi umiditate). Structura membranară, deci permeabilitatea hidraulică, poate fi influenţată şi de metodele de sterilizare.

(2) Compoziţia sângelui

Influenţa concentraţiilor plasmatice ale proteinelor asupra ratei de ultrafiltrare în dializoarele folosite în HD convenţională este redusă, în timp ce pentru HF şi HDF, rata ultrafiltrării este influenţată atât de concentraţia proteinelor plasmatice, cât şi de Ht şi de vâscozitatea sângelui. La o rată redusă a fluxului sanguin, raportul dintre rata ultrafiltrării şi fluxul plasmatic poate depăşi 30%, condiţii în care concentraţia proteinelor plasmatice creşte, ceea ce duce la creşterea presiunii oncotice ce se va opune ultrafiltrării. Proteinele se pot depozita pe membrane, formând un strat polarizat care va afecta permeabilitatea acestora. Fenomenul poate fi minimalizat prin folosirea unor rate crescute ale fluxului în compartimentul sanguin.

Hematocritul influenţează rata filtrării; pe măsura trecerii sângelui prin dializor apare hemoconcentraţie. Creşterea Ht duce la o variaţie axială a PTM care, dacă este ignorată, influenţează negativ eliminarea apei în cursul tratamentului. Rata retrofiltrării creşte de la 10,1 ml/min la un Ht de 20% la 15,7 ml/min pentru un Ht de 33%.

(3) Dinamica lichidelor

Este importantă mai ales pentru hemofiltre, unde fluxul filtrării depinde de gradientul de viteză de la interfaţa sanguină a membranei.

(4) Temperatura

Diferenţa de temperatură dintre compartimentul sanguin şi cel al dializatorului influenţează fluxul lichidelor în dializor.

H. STERILIZAREA

Iniţial, dializoarele erau sterilizate prin formaldehidă. Astăzi se folosesc fie etilenoxidul (ETO), radiaţiile ionizante (raze γ), căldura, fie soluţii dezinfectante (aldehide, acid peracetic, hipoclorit, peroxidul de hidrogen).

1. Sterilizarea cu ETO nu afectează caracteristicile dispozitivelor. Datorită bunei difuzibilităţi, ETO este folosit pentru sterilizarea dializoarelor şi dispozitivelor asociate gata ambalate. **Dezavantajul** major al difuzibilităţii sale este adsorbţia ETO pe polimerii din dializor. **Anticorpii anti-ETO (IgE)** au fost suspectaţi a fi factorii cauzali ai reacţiilor de hipersensibilitate observate la sfârşitul dializei. Alături de ETO, mai sunt doi factori importanţi în sterilizarea prin această metodă: penetrarea şi aerarea. Pentru facilitarea lor, ambalarea dializoarelor trebuie să conţină materiale care să permită difuziunea ETO. Acestea trebuie să fie şi impermeabile pentru microorganisme, pentru a menţine sterilizarea în timpul depozitării. De menţionat că în multe centre de HD este interzisă folosirea dializoarelor sterilizate cu ETO.

2. Radiaţiile ionizante folosesc raze γ generate de ^{60}Cobalt. Procesul de iradiere este controlat prin dozimetrie, iar nivelul global de iradiere este de 2,5 megarazi (în prezent se urmăreşte reducerea nivelului de iradiere la 2 megarazi). Rezistenţa la iradiere a materialelor folosite este variată: de la simpla decolorare până la eliberarea de substanţe carcinogene (ca metilendianilina) din compuşii aromatici de poliuretan.

3. Sterilizarea prin aburi este folosită pe scară largă, iar metoda cea mai curent utilizată este de sterilizare cu aburi la temperaturi crescute pre-vacuum. Distrugerea bacteriilor

prin această metodă depinde de timpul de expunere şi de temperatură. Procedeul obţinut constă în încălzirea dializoarelor la 121°C timp de 20 min, urmată de răcire şi uscare. **Avantajul** acestei tehnici constă în absenţa substanţelor chimice reziduale. Ca şi în cazul sterilizării prin raze γ, prevenirea degradării membranelor se poate face prin pretratarea lor cu soluţii de glicerină. Spre deosebire de celelalte două modalităţi de sterilizare, aceasta nu poate fi aplicată dializoarelor şi dispozitivelor deja ambalate.

4. Sterilizarea cu diferite soluţii este frecvent folosită pentru dializoarele reutilizabile. Procedura este simplă, dar performanţele sau integritatea membranei se pot altera în urma expunerii la agentul folosit, iar prezenţa bulelor de aer pe suprafaţa materialelor poate reduce eficienţa sterilizării.

I. REACŢII MEDIATE DE DIALIZOARE ŞI DISPOZITIVE ASOCIATE

Procedurile de tratament prin circuit extracorporeal implică expunerea repetată a sângelui la componentele circuitului (dializor, linii) şi la contactul cu posibilele reziduuri din procesul de fabricaţie sau sterilizare.

1. Clasificarea manifestărilor clinice ale reacţiilor

Aceste reacţii au fost clasificate în două tipuri.

Tipul A - debutul simptomelor (de tip anafilactic) apare imediat după începutul dializei.

Tipul B - nu sunt de tip anafilactic sau alergic; apar după prima oră de la conectare.

2. Factori implicaţi

a. ETO şi produşii săi de degradare

ETO este iritant pentru tegumente şi mucoase, inducând reacţii alergice imediate sau tardive, hemoliză, tulburări de coagulare. ETO este mediator al reacţiilor din tipul A. Atunci când se conjugă cu albumina serică acţionează ca alergen. În prezenţa IgE anticomplex ETO-albumină serică se produc reacţii anafilactice severe. Aceste reacţii se observă mai frecvent atunci când se folosesc dializoare capilare în care fibrele acţionează ca rezervoare pentru ETO.

b. Interacţiuni sânge-membrană

În timpul contactului sângelui cu membrana dializorului sunt activate diverse căi fiziologice, precum şi mecanisme celulare:

- **Căi fiziologice**

(1) Activarea sistemului coagulării poate apărea imediat ce sângele vine în contact cu o suprafaţă străină. Primum movens al acestui proces este adsorbţia proteinelor pe suprafaţa respectivă, cu activare trombocitară simultană. Interacţiunea trombocitelor cu suprafaţa depinde şi de condiţiile hemodinamice locale şi de forţele reologice, astfel încât trombocitele sunt influenţate diferit de dializoarele plane faţă de cele capilare. Aceste procese influenţează nu numai structura membranară, ci şi permeabilitatea membranară şi caracteristicile de suprafaţă.

(2) Activarea căilor de contact

Mecanismele de apărare ale organismului constau dintr-o serie de căi biochimice care includ sistemul fibrinolitic şi cel kininic. Contactul sângelui cu o suprafaţă (membrana de dializă) induce fixarea factorului Hageman (XII) şi a complexelor circulante de kininogen cu greutate moleculară mare cu pre-kalicreina. Activarea factorului Hageman şi a prekalicreinei duce la formarea kalicreinei pe suprafaţa respectivă. Această cale de activare este influenţată de încărcarea electrică a membranei. IEC blochează nu numai enzima de conversie a angiotensinei, ci şi kininaza astfel încât, în prezenţa lor, bradikinina nu este degradată, nivelul ei seric creşte şi apar reacţii adverse.

(3) Activarea sistemului imun

Contactul sângelui cu diversele suprafeţe din circuitul extracoporeal iniţiază activarea sistemului complement (cu apariţia granulocitopeniei din timpul dializei). Principala cale de activare a complementului este cea alternă. Activarea este iniţiată de depozitarea C3b pe suprafaţa membranară care, împreună cu factorul B, formează convertazele C3 şi C5.

Aceste enzime pot cliva anafilatoxinele C3a şi C5a din C3 şi C5 printr-un proces autocatalitic. Din activarea C5 rezultă şi C5b, care iniţiază formarea complexului de atac membranar (C5b, C6, C7, C8 şi C9). Membranele de HD au capacitate diferită de activare a C3 şi C5 şi de formare a C5b-C9.

● **Modificări celulare:**

(1) Trombocitele joacă un rol important în evoluţia trombuşilor formaţi prin contactul sângelui cu membrana dializorului. Asociată aderenţei trombocitelor, activarea acestora duce la eliberarea factorului 4 plachetar şi a β-tromboglobulinei.

(2) Leucocitele scad în primele 15 minute de la începerea dializei, scădere care este reversibilă după o oră. Amploarea acestui fenomen este dependentă de membrană, iar leucopenia se datorează sechestrării în vascularizaţia pulmonară. Leucopenia tranzitorie din timpul HD a fost folosită pentru caracterizarea diferitelor membrane. Pe termen lung, contactul repetat al neutrofilelor activate cu endoteliul pulmonar este implicat în apariţia amiloidozei şi este responsabil de hipoxia observată în timpul HD.

(3) Contactul cu membrana de HD duce la eliberarea de **proteinaze,** cu activare celulară. Activarea granulocitelor este influenţată de heparină, care este capabilă să reducă eliberarea elastazei, producţia de superoxid şi adeziunea granulocitelor stimulate de celulele endoteliale. Şi configuraţia dializorului poate influenţa activarea granulocitelor. În timpul dializei apare şi eozinofilie, a cărei incidenţă creşte cu durata dializei. S-a demonstrat o corelaţie între eozinofilie şi producerea de citokine. Mecanismele prin care sunt stimulate **monocitele** pentru a produce IL-1 sunt:

- contaminarea bacteriană a dializatului şi retrotransferul în sânge, prin membrană;
- contactul direct dintre monocite şi componentele membranare;
- acţiunea componentelor complementului activate de membrană asupra monocitelor.

(4) Eritrocitele suferă alterări în circuitele extracorporeale, alterări care pot ajunge până la hemoliză. **Cauzele** sunt reprezentate de acţiunea mecanică a pompei de sânge asupra liniilor arteriale, de tehnica defectuoasă a dializei sau de acţiunea unor substanţe prezente în circuit, provenite din sterilizarea sau reutilizarea dializorului, ultrafiltrare excesivă, presiune arterială negativă. Eritrocitele reprezintă sediul principal al depunerii C5b-9, CAM ducând la liza celulară şi leziune letală sau subletală.

c. Agenţi pirogeni şi bacterieni

Bicarbonatul din soluţia de dializă facilitează dezvoltarea microorganismelor patogenice în compartimentul soluţiei de dializă şi poate creşte riscul apariţiei infecţiilor datorită faptului că, deşi membranele sunt impermeabile pentru bacterii, permit trecerea fragmentelor bacteriene.

J. APLICAŢII SPECIALE ALE DIALIZOARELOR ŞI DISPOZITIVELOR ASOCIATE

Hemodializoarele şi dispozitivele asociate pot fi considerate ca dispozitive pentru schimb de masă sau pentru filtrare, putând avea şi aplicaţii extrarenale: filtrarea şi reinfuzia ascitei, tratamentul combinat al ascitei refractare şi IR, suport hepatic artificial şi respirator. HD s-a mai folosit şi pentru tratarea hipotermiei accidentale.

K. ALEGEREA DIALIZORULUI (DISPOZITIVELOR)

Alegerea dializorului se face în funcţie de performanţa funcţională, biocompatibilitate etc. **Criterii** care fac mai uşoară alegerea: Cl_{uree}, $Cl_{vit.B_{12}}$, coeficientul UF, volumul compartimentului sanguin.

L. REUTILIZAREA DIALIZOARELOR

Reutilizarea dializoarelor se referă la folosirea dializorului, cu sau fără linii, pentru repetarea HD la acelaşi pacient. Prima dată dializoarele se reutilizau prin refrigerare (conţineau sânge heparinat). Ulterior s-a introdus aparatura automată pentru spălarea-sterilizarea dializorului. Reutilizarea dializoarelor, deşi scade costul unei dialize, este limitată datorită absenţei unui echipament pentru controlul strict al calităţii şi funcţionalităţii lor, datorită apariţei sporadice a endotoxinemiei sau a stărilor septicemice, datorită reacţiilor adverse ale diverşilor dezinfectanţi folosiţi.

1. Epidemiologia reutilizării

O statistică recentă din SUA arată o reutilizare a dializoarelor în 62% din centrele de HD, iar a liniilor de sânge în 13% din centre, fără riscul apariţei reacţiilor pirogene, a septicemiilor sau a infecţiei cu virusul hepatitei B. În afara SUA procentul de reutilizare este mai redus (Australia - 35% din pacienţii dializaţi; Europa 10% din pacienţii dializaţi). În Japonia este interzisă reutilizarea dispozabilelor pentru HD.

2. Contraindicaţiile relative ale reutilizării

Este contraindicată reutilizarea dializoarelor la pacienţii cu infecţii sistemice active, mai ales la cei cu hepatită acută virală (datorită nivelelor crescute ale viremiei şi riscului teoretic crescut de infecţiozitate). La pacienţii cu SIDA, respectând precauţiile generale, dispozabilele pot fi reutilizate. Acelaşi lucru este valabil şi la pacienţii infectaţi cu virusul hepatitei C.

3. Reprocesarea dializoarelor utilizate

Principalele etape ale reprocesării dializoarelor sunt:
- terminarea HD;
- prespălarea;
- inspecţia;
- etichetarea şi transportul în zonele pentru reprocesare;
- spălarea;
- curăţarea (opţional);
- teste de performanţă;
- dezinfecţia;
- pregătirea pentru HD următoare:
  - inspecţia şi identificarea pacientului;
  - verificarea prezenţei dezinfectantului;
  - umplerea şi spălarea dializorului;
  - testarea pentru dezinfectantul rezidual.

Nu există un număr stabilit de reutilizări, acesta fiind adaptat în funcţie de performanţa dializoarelor. Unele centre reutilizează dializoarele de 15-20 ori, ceea ce scade preţul unei dialize cel puţin la jumătate.

4. Tehnici de reutilizare

După terminarea dializei efectuată cu heparinare optimă, pentru a reduce colmatarea capilarelor dializorului, acesta este spălat cu 200-300 ml soluţie salină heparinată. În cazul reprocesării manuale, după ce se realizează prespălarea dializorului în staţia de dializă, se trece apă tratată prin osmoză inversă prin compartimentul sanguin timp de 8-10 minute sau până când apa care iese din dializor este limpede. Periodic poate fi clampată linia de ieşire din dializor pentru a se crea presiune pozitivă din dializat spre compartimentul sanguin, favorizând eliminarea produşilor saguini aderenţi de capilare.

Se face inspecţia dializorului pentru a fi observate eventualele capilare colmatate. Dacă sunt colmatate mai mult de 10-15 fibre, dializorul nu se mai foloseşte. Dializoarele reutilizate de mai multe ori pot căpăta o coloraţie gălbuie sau maronie care nu mai permite folosirea lor.

Apoi, dializorul este etichetat (numele pacientului, numărul de refolosiri, data ultimei reprocesări, volumul celular total şi volumul celular rezidual) şi transportat în zona de reprocesare, care începe în cel mult 10 minute (uneori se refrigerează dializorul la 4°C până când se poate începe reprocesarea lui). Aceasta nu trebuie întreruptă. Zona de reprocesare a dializoarelor trebuie să fie separată de spaţiul pentru HD, să fie bine ventilată, să nu existe trafic al pacienţilor sau al personalului pentru a nu creşte riscul de contaminare. Reprocesarea poate fi automată sau manuală, aceasta din urmă fiind de preferat în centrele mici de HD sau în cazul dializei la domiciliu.

a. Reprocesarea manuală

(1) Spălarea

Dializoarele pot fi spălate cu diferite lichide: apă tratată prin osmoză inversă, apă deionizată, soluţie salină, apă potabilă trecută prin filtre de 5 mm etc. Apa folosită trebuie să fie de bună calitate: mai puţin de 200 colonii bacteriene/ml; concentraţia LPZ bacteriene sub 1 ng/ml (5 unităţi de endotoxine (UE)/ml) măsurate prin tehnica lizatului Limulus amoebocitar (LAL).

Dializorul este plasat într-un stativ, cu capătul arterial în jos şi este spălat compartimentul sanguin (direcţia: arterial-venos) cu un flux de 3-4 litri/min. Compartimentul soluţiei de dializă se umple cu apă fără bule de aer şi se clampează pentru 15 minute linia dializatului. După golire, timp de 2 minute este spălat compartimentul sanguin (în acest timp este clampată linia sanguină de câteva ori). Se repetă acest ciclu timp de o oră.

(2) Curăţarea

Curăţarea cu hipoclorit de sodiu sau peroxid de hidrogen este opţională, nefiind necesară dacă spălarea a durat suficient. Compartimentul sanguin se umple cu hipoclorit de sodiu 1% sau peroxid de hidrogen 2% pentru 30-60 secunde. Dacă se folosesc concentraţii mai mari timp îndelungat, membranele celulozice se deteriorează. Folosirea hipocloritului în cazul membranelor de polisulfonă poate altera mărimea porilor, ceea ce va conduce la pierderea de proteine în dializat.

(3) Testarea performanţei

Scăderea transportului solviţilor în dializoarele reutilizate este consecinţa colmatării capilarelor şi a depunerii de proteine la nivel membranar. Ocluzia capilarelor este detectată prin măsurarea volumului celular total (VCT), care apreciază numărul de fibre funcţionale şi este un test indirect pentru clearance şi capacitatea de transfer a solviţilor. Fiind foarte uşor de realizat, acest test este practicat pe scară largă. Scăderea VCT cu 20% sub valoarea iniţială (trebuie determinat înaintea primei utilizări a dializorului) corespunde unei reduceri a clearance-ului ureei şi creatininei cu 4-11%. Clearance-ul moleculelor mici rămâne nemodificat până la 30 de reutilizări. Clearance-ul moleculelor medii se corelează cu VCT, fiind bine conservat pentru multiple reutilizări.

(4) Testarea integrităţii compartimentului sanguin

- orice reducere a PTM trebuie menţionată. O modificare a presiunii sub 0,83 mmHg/sec denotă integritatea membranei; pentru membranele cu flux crescut este admisă o modificare presională < 1,25 mmHg/sec;

- măsurarea clearance-ului ureei, NaCl şi al vitaminei B_{12} oferă informaţii de mai mare acurateţe asupra clearance-ului dializorului decât VCT. Aceste determinări nu pot fi efectuate de rutină, dar sunt necesare cel puţin o dată pe lună. Este acceptată o reducere de 10% a clearance-ului dializorului;

- măsurarea coeficientului de UF sau a ratei UF este o metodă practicată mai ales în sistemele automate de reprocesare şi apreciază permeabilitatea membranară pentru apă, realizând o măsurare indirectă a clearance-ului moleculelor mari. Modificările K_{UF} reflectă reducerea suprafeţei de schimb şi alterarea rezistenţei membranare. **Rata UF** se obţine prin măsurarea numărului de molecule de apă/min (Q_f) care traversează membrana în condiţii date de presiune şi temperatură:

$$Q_f = K_{UF} \times SA \times PTM$$

Atunci când $Q_f < 75\%$ din valoarea iniţială, dializoarele nu se mai folosesc.

(5) Dezinfecţia şi depozitarea

Dializoarele refolosite nu se sterilizează, dar se tratează cu germicide chimice sau cu căldură. Apa folosită pentru soluţiile de dezinfecţie trebuie să conţină < 200 colonii bacteriene/ml şi/sau LPZ bacteriene < 1ng/ml. Dezinfectanţii utilizaţi sunt formaldehida, glutaraldehida (Cidex, Sporicidin, Nephrex), soluţiile de acid peracetic (Renalin^R) şi compuşi cloraţi activi (Warexin, Ren-New-D).

Cel puţin 4 volume de dezinfectanţi se trec prin dializor pentru a nu fi diluate de apa rămasă în compartimentele acestuia. Produşii bacterieni de pe suprafaţa carcasei dializorului sunt îndepărtaţi prin imersia de scurtă durată a acestuia în soluţie diluată de hipoclorit de sodiu.

Timpul minim de expunere şi temperatura dezinfectanţilor

Dezinfectant	Concentraţie	Temperatură	Timpul minim
Formaldehidă	4%	20°C	24 ore
Renalin^{R}	1%	20°C	11 ore
Glutaraldehidă	0.75%	20°C	1 oră

- **Formaldehida**

Nivelul de formaldehidă din dializorul pregătit pentru utilizarea următoare trebuie să fie < 5 ppm (părţi per milion) (5 mg/l) după spălare.

Dezavantaje:

- iritantă;
- se asociază cu dermatita de contact şi astmul bronşic;
- induce anticorpi anti-N (aceştia sunt anticorpi faţă de antigenul N al eritrocitelor care aparţine sistemului antigenic MN, efect dependent de doză. Alterarea acestor antigene induce formarea de aglutinine la rece care se asociază cu rejetul precoce al grefei renale);
- dificil de eliminat în totalitate din dializor;
- fenomen de rebound;
- reacţionează cu hipocloritul de sodiu.

- **Acidul peracetic**

Acidul peracetic poate fi folosit atât ca dezinfectant, cât şi ca agent de spălare. El produce mai puţine reacţii adverse pe piele sau ochi. Comparativ cu formaldehida, acidul peracetic este la fel de eficient ca dezinfectant, dar scade mai mult coeficientul de UF. Reacţionează cu hipocloritul de sodiu, formând vapori de acid hidrocloric.

- **Glutaraldehida**

Asigură o rată mai redusă de reutilizare a dializoarelor decât formaldehida. Limita expunerii în mediul înconjurător este 0,2 ppm.

(6) Pregătirea pentru dializa următoare

- verificarea etichetei;
- verificarea prezenţei dezinfectantului (coloraţia albastru deschis obţinută cu albastru briliant sau clinitest atestă prezenţa formaldehidei, iar coloraţia albastru închis obţinută cu indicatori colorimetrici atestă prezenţa Renalinului);
- umplerea şi spălarea - dezinfectantul este eliminat, se conectează liniile soluţiei de dializă şi începe fluxul soluţiei de dializă cu 500 ml/min la 37°C (în acest timp compartimentul sanguin rămâne închis). Pe arterial se conectează o linie cu soluţie salină pentru eliminarea aerului şi apoi se conectează la capătul arterial al compartimentului sanguin prin care se trec 500 ml soluţie salină. Se conectează linia venoasă la dializor şi se umple cu soluţie salină. Prin circuitul creat prin conectarea arterialului cu venosul se recirculă prin compartimentul sanguin, 15 minute, soluţie salină (1-2 litri) la o presiune negativă de 500 mmHg, iar dializatul încălzit continuă să circule prin compartimentul soluţiei de dializă;
- testarea reziduurilor dezinfectante.

b. Sterilizarea la cald

Numai membranele de polisulfonă sunt rezistente la cald, motiv pentru care dializoarele cu acest fel de membrane pot fi sterilizate prin căldură (105°C timp de 20 ore). Cele mai importante **avantaje** ale acestei metode sunt absenţa reziduurilor chimice după sterilizare şi absenţa expunerii personalului la substanţe chimice. S-a remarcat creşterea coeficientului de UF după 7-8 refolosiri, probabil datorită folosirii hipocloritului de sodiu pentru curăţirea dializorului. Adăugarea a 1,5% acid citric în apa folosită pentru umplerea

dializorului înainte de sterilizare permite folosirea unor temperaturi mai scăzute, reducând astfel riscul alterării dializorului.

c. Reprocesarea automată

Aparatura pentru reprocesarea automată a dializoarelor este reprezentată de o staţie unică sau multiplă (reprocesarea concomitentă a mai multor dializoare). Această tehnică creşte rata de reutilizare a dializoarelor şi efectuează computerizat investigaţiile necesare aprecierii eficienţei acestora.

5. Avantajele reutilizării dializoarelor

- scade frecvenţa reacţiilor induse de prima utilizare a dializoarelor;
- îmbunătăţeşte biocompatibilitatea (aceasta depinde de depozitele de albumină, de complement şi fibrina de pe suprafeţele compartimentului sanguin al dializorului; aceste reziduuri proteice acoperă ionii hidroxil ai membranei celulozice, izolând suprafaţa membranelor şi limitând astfel interacţiunile sânge-membrană, ceea ce întârzie activarea C de către ionii HO^- şi reduce leucopenia determinată de sechestrarea cardio-pulmonară a leucocitelor);
- reduce costul tratamentului;
- permite folosirea dializoarelor mai costisitoare (cu flux crescut);
- reduce expunerea la PVC folosit pentru producerea dializoarelor şi la materialele LAL pozitive din dializoarele noi.

6. Dezavantajele reutilizării dializoarelor

- expunerea mediului ambiant şi expunerea sistemică la dezinfectanţi (prezenţa formaldehidei la nivelul căii de abord vascular produce arsuri, iar intrarea ei în circulaţia sistemică produce hipotensiune arterială, dispnee, hemoliză);
- apariţia anticorpilor anti-N la formaldehidă;
- risc de reacţii pirogene şi septicemie (expunerea la > 1ng/kg endotoxine produce reacţii pirogene la 90 minute după expunere). Riscul este mai mare pentru membranele cu flux crescut şi pentru dializatul cu bicarbonat. Bacteriile Gram (-) (Pseudomonas, Acinetobacter, Serratia, Alcaligenes, Flavobacterium, Xanthomonas, Moraxella) ating rapid nivele de 10^3-10^6/ml în apa preparată prin osmoză inversă, deionizare sau prin filtre de cărbune activat, producând stări septicemice;
- scăderea eficienţei dializoarelor.

7. Concluzii

Consideraţiile financiare reprezintă argumentul major pentru reutilizarea dializoarelor. Dacă sunt reprocesate corespunzător, dializoarele pot asigura o HD eficientă şi sigură şi prin reutilizare.

III. TRATAREA APEI PENTRU HEMODIALIZĂ

Pacienţii dializaţi sunt expuşi săptămânal la un flux de 300-400 litri soluţie de dializă.

Apa trebuie purificată pentru a preveni apariţia efectelor secundare contaminării ei (apa pentru dializă trebuie considerată un produs farmaceutic). Pacienţii dializaţi, nemaiavând capacitate de excreţie urinară, sunt expuşi unui risc crescut de acumulare de substanţe toxice, mai ales pentru acelea care se leagă de proteine şi/sau tisular. HD care foloseşte membrane cu permeabilitate crescută se însoţeşte de riscul retrofiltrării şi/sau retrodifuziunii din dializat a diferitelor substanţe toxice şi/sau pirogene. Contaminarea dializorului poate conduce la activarea sistemelor proteice, enzimelor şi celulelor circulante din compartimentul sanguin.

A. APA CONTAMINATĂ

Trei grupe de substanţe pot contamina apa: particulate, dizolvate şi microorganisme.

În funcţie de sursă, apa conţine grade diferite de particule responsabile de turbiditatea ei: minerale (Fe, argilă) sau coloidale (siliciu solubil sau polimerizat). Substanţele care contaminează apa şi au toxicitate în HD sunt rezumate în tabelul următor:

Substanţa	Efecte toxice
Aluminiul	Encefalopatia de dializă, boli osoase (osteopatii), anemie microcitară.
Ca, Mg	Sindrom de apă dură: greaţă, vărsături, oboseală musculară, cefalee, HTA.
Cloramină	Hemoliză, anemie, methemoglobinemie.
Cupru	Greaţă, cefalee, hemoliză severă, hepatită, frisoane.
Fluor	Osteomalacie.
Nitraţi	Methemoglobinemie, cianoză, hTA, greaţă.
Sodiu	HTA, EPA, confuzie, cefalee, sete, tahicardie, comă.
Sulfaţi	Greaţă, vărsături, acidoză metabolică.
Zinc	Anemie, greaţă, vărsături, febră.
Microbi	Febră, frisoane, greaţă, septicemie.
Pirogeni	Reacţii pirogene, hipotensiune arterială, cianoză, colaps.

Microorganismele sunt reprezentate în principal de bacterii, deşi ocazional sunt implicaţi şi fungi, virusuri, protozoare. Contaminarea bacteriană conduce şi la eliberarea produşilor de degradare (endotoxine, peptidoglicani). Principalele microorganisme sunt rezumate în tabelul următor:

Bacterii	Apa potabilă	Apa dedurizată Apa deionizată Cărbune activat	Soluţie de dializă
G (+)	Bacillus	Bacillus Corynebacterium Micrococcus Staphylococcus Streptococcus	Bacillus
G (-)	Pseudomonas (aeruginosa, maltophilia, cepacia) Flavobacterium	Escherichia coli Pseudomonas Flavobacter Serratia Achromobacter Aerobacter Alcaligenes	Pseudomonas Flavobacter Acinetobacter Alcaligenes Erwinia Achromobacter Aeromononas Xanthomononas Serratia Moraxella Klebsiella Enterobacter cloacae
Anaerobe	Mycobacteria (chelonei, xenopi, gordonae, scrofulaceum)	Clostridium Mycobacter	Mycobacteria chelonei şi chelonei-like

Însuşi sistemul de distribuire a apei poate contribui la contaminarea acesteia prin materiale toxice ca Zn, Cu, aramă care se depun în apă în timpul distribuirii sau al stagnării sale; un sistem hidraulic slab poate favoriza dezvoltarea microorganismelor.

B. APARATURA PENTRU TRATAREA APEI (TEHNICI)

1. Filtre de cărbune activ

Filtrele de cărbune activ sunt frecvent folosite în pre-tratarea apei, îndepărtând substanţele organice dizolvate, clorul şi cloraminele din apa potabilă.

Periodic, filtrul trebuie curăţat de substanţele organice acumulate cu restabilirea capacităţii de adsorbţie. Atunci când capacitatea de adsorbţie este depăşită, în apă apar clor,

cloramine, substanţe organice dizolvate. Concentraţia clorului din apa aferentă va fi monitorizată.

Structura microporoasă a cărbunelui activat şi acumularea de substanţe organice la nivelul său formează un mediu favorabil contaminării microbiene. Îndepărtarea clorului favorizează creşterea bacteriilor (astfel, filtrul de cărbune contribuie la creşterea nivelului bacteriilor şi endotoxinelor: nivelul critic al proliferării bacteriene este de 1.000.000 - 10.000.000 CFU/ml); de aceea este necesară sanitizarea periodică a filtrelor.

Avantajele filtrării prin cărbune activ sunt:
- îndepărtare eficientă de substanţe organice, clor, cloramine;
- capacitate mare de adsorbţie;
- cost redus.

Dezavantajele constau în:
- eliberare de particule abrazive;
- limitarea capacităţii de adsorbţie;
- facilitează proliferarea bacteriană;
- dificil de curăţat.

2. Distilarea: apa este transformată în vapori,cu condensarea ulterioară a vaporilor prin răcire şi refacerea fazei lichide a apei. Este eficace pentru eliminarea substanţelor anorganice şi organice nevolatile, a celor particulate, a coloizilor, microorganismelor şi pirogenilor şi ineficace pentru eliminarea substanţelor volatile. Distilarea nu se foloseşte frecvent pentru tratarea apei în HD deoarece necesită un sistem costisitor de tuburi şi tancuri de depozitare (care favorizează recontaminarea) şi consumă o cantitate mare de energie atât pentru formarea vaporilor, cât şi pentru răcirea lor.

Avantajele:
- elimină toate tipurile de substanţe contaminatoare;
- reutilizare indefinită;
- nu foloseşte agenţi chimici;
- nu poluează mediul înconjurător.

Dezavantaje:
- mare consum energetic;
- nu este eficace asupra substanţelor volatile;
- necesită supraveghere permanentă.

3. Dedurizarea constă în eliminarea ionilor de calciu şi magneziu prin schimb ionic, folosind răşini schimbătoare de ioni, pentru a împiedica apariţia sindromului de apă dură. Răşinile frecvent folosite schimbă doi ioni de Na^+ pentru ioni de Ca^{2+} şi Mg^{2+}. Eficacitatea dedurizării depinde de duritatea totală a apei, de raportul dintre producţie şi consum, de calitatea răşinilor folosite şi de frecvenţa ciclurilor de regenerare a răşinilor. Atunci când s-au schimbat toţi ionii de Na^+, răşina nu mai este eficientă şi trebuie regenerată. Pentru prevenirea apariţiei sindromului de apă dură trebuie monitorizată duritatea apei continuu sau zilnic (Testomat^R) şi trebuie menţinută continuitatea ciclurilor de regenerare.

Procedeul de dedurizare favorizează stagnarea apei cu proliferare bacteriană, fapt ce poate fi împiedicat prin cicluri frecvente de regenerare şi prin administrarea de clor; de asemenea, se pot administra periodic soluţie concentrată de hipoclorit de sodiu sau acid peracetic care reduc nivelul contaminării bacteriene şi nu alterează funcţionalitatea răşinilor.

Avantaje:
- reduce duritatea apei;
- regenerare simplă;
- cost redus.

Dezavantaje:
- ineficace asupra eliminării componentelor organice şi a altor ioni;
- facilitează proliferarea germenilor;

- dificil de dezinfectat;
- riscul epuizării răşinilor cu apariţia sindromului apei dure.

4. Filtrarea este un proces în care sunt îndepărtate particule mari din apa potabilă prin trecerea ei printr-o membrană. În funcţie de mărimea particulelor, există trei stadii ale filtrării: pre-filtrarea, micro-filtrarea şi filtrarea submicronică:

- pre-filtrarea îndepărtează particule mari (5-500 μm) din apa potabilă;
- micro-filtrarea este un proces mai rafinat, prin care sunt eliminate particule mai mici (1-5 μm);
- filtrarea submicronică este folosită pentru eliminarea de particule foarte mici şi bacterii. Membranele cu dimensiunile porilor de 1,45-0,1 μm au o suprafaţă suficient de mare pentru a reduce rezistenţa hidraulică la minimum. Filtrarea microbiană este absolută la o dimensiune a porilor membranari de 0,22 μm (anumite specii bacteriene sunt eliminate numai cu membrane cu pori de 0,1μm).

Cu excepţia eliminării bacteriilor, filtrarea nu atinge niciodată eficacitatea osmozei inverse sau a ultrafiltrării.

Avantajul microfiltrării:

- elimină toate microorganismele şi particulele în funcţie de permeabilitatea membranei.

Dezavantaje:

- nu pot fi regenerate filtrele;
- nu are eficienţă pentru mineralele dizolvate, pirogeni sau coloizi;
- risc de saturare rapidă;
- risc de proliferare bacteriană.

5. Ultrafiltrarea (UF) este un proces de filtrare membranară bazat pe selecţie moleculară. Acest procedeu realizează o selecţie moleculară mai mare decât osmoza inversă, dar mai redusă decât filtrarea submicronică. În compartimentele ultrafiltrului există două fluxuri de apă: de o parte a membranei este ultrafiltratul fără substanţele contaminante, iar de cealaltă parte este concentratul de particule eliminate. UF este eficientă pentru eliminarea microorganismelor, a pirogenilor, coloizilor şi a particulelor submicronice.

Ultrafiltrele sunt foarte eficiente pentru eliminarea pirogenilor. Ele mai sunt folosite pentru protecţia membranelor de osmoză inversă şi pentru a asigura ultrapuritatea apei finale. Uzual sunt plasate în posttratarea apei. Pot fi regenerate.

6. Osmoza inversă este un proces de filtrare membranară bazat pe selecţie moleculară (aproximativ 300D) şi eliminare ionică 90-99%. Este **cea mai eficace metodă** pentru purificarea apei de substanţele dizolvate organice sau anorganice, inclusiv bacterii şi endotoxine. Dacă presiunea hidrostatică aplicată în compartimentul soluţiei mai concentrate este mai mare decât presiunea osmotică, atunci fluxul solventului este invers, dinspre soluţia mai concentrată spre cea mai puţin concentrată (osmoză inversă). Şi în osmoza inversă există două fluxuri: apa rezultată din osmoza inversă şi concentratul, care conţine 90-99% din contaminanţi.

Un raport producţie/eliminare de 0,85-0,95 denotă un sistem de osmoză eficient; o valoare a acestui raport sub 0,80 indică necesitatea schimbării membranelor. Acestea pot fi deteriorate în timp, fapt ce depinde de puritatea apei pretratate care ajunge în sistemul de osmoză inversă.

Osmoza inversă este eficientă în decontaminarea apei atunci când este menţinută integritatea membranei: elimină bacterii, virusuri şi lipopolizahariде. Eficienţa sa globală poate fi minimalizată în cazul unui flux de apă înalt ionizată. Pentru aceasta se poate adăuga sistemului un modul de deionizare, dar cu riscul contaminării microbiologice a apei purificate osmotic prin răşinile de deionizare.

Avantaje:

- elimină majoritatea ionilor dizolvaţi;
- elimină lipopolizaharidele şi mare parte din bacterii.

Dezavantaje:

- necesită existenţa unui sistem de pre-tratare a apei;
- consumă o mare cantitate de apă;
- uzarea membranelor.

7. Deionizarea apei constă în eliminarea ionilor anorganici dizolvaţi folosind proprietăţile lor electrice (se bazează pe schimb ionic). Acest proces poate fi clasificat în două tipuri, în funcţie de aparatura folosită: deionizare cu fază solidă şi deionizare electrică continuă. Primul procedeu constă în trecerea apei prin băi mixte - cu răşini cationice şi anionice. Particulele ionice dizolvate ale apei sunt schimbate cu ioni fixaţi pe răşini; răşinile cationice (stiren, divinilbenzen) care poartă **radicalul sulfuric** schimbă H^+ pentru cationi (Na^+, Ca^{2+}, Al^{3+}), iar răşinile anionice (stiren, divinilbenzen) cu **grupări amoniu** schimbă OH^- pentru anioni (Cl^-). Deionizarea se poate face prin trecerea apei fie prin două băi separate (una cu răşini cationice şi una cu răşini anionice), fie printr-o baie mixtă (răşini anionice şi cationice în aceeaşi baie). Răşinile sunt formate dintr-o matrice de polistiren (o combinaţie stiren/divinilbenzen). În urma deionizării rezultă apă de bună calitate şi rezistivitate înaltă (> 1MOhm/cm).

Eficacitatea răşinilor depinde de capacitatea lor de schimb. Capacitatea de deionizare depinde de volumul răşinilor şi de capacitatea lor de schimb, de încărcarea ionică a apei şi de fluxul acesteia. Epuizarea răşinilor impune regenerarea lor pentru a evita eliberarea cationilor fixaţi (Ca^{2+}, Mg^{2+}) sau a anionilor (NO_3^-, SO_4^{2-}). Apa deionizată poate deveni acidă datorită dezechilibrului între capacitatea de schimb cationic şi anionic. Regenerarea instalaţiei de deionizare poate fi făcută automat sau manual atunci când rezistivitatea apei scade < 1MOhm/cm: există un timp de spălare pentru îndepărtarea particulelor şi un timp al regenerării răşinilor cationice cu un acid tare (HCl) şi al celor anionice cu baze puternice (NaOH). Şi acest procedeu favorizează proliferarea bacteriană.

Deionizarea continuă electrică (DCE), un procedeu recent introdus în practică, îmbină avantajele electrodializei cu schimbul ionic. Se folosesc membrane şi răşini schimbătoare de ioni pentru eliminarea ionilor din apă sub influenţa unui câmp electric. Modulul folosit pentru DCE constă dintr-o serie de compartimente înguste, paralele, separate prin membrane cationic sau anionic selective; fiecare al doilea compartiment este ocupat cu o mixtură de răşini anionice şi cationice. Apa afluentă este separată în două fluxuri: fluxul principal trece prin mixtura de răşini - acesta se numeşte compartimentul de diluţie, în timp ce fluxul mai mic trece prin compatimentele adiacente, care se numesc compartimente de concentrare. Câmpul electric forţează migrarea ionilor în calea de diluţie concordant cu polaritatea sa şi selectivitatea membranelor. DCE produce o apă de bună calitate, cu o rezistivitate > 20 MOhm/cm. Monitorizarea performanţelor acestei metode se face prin măsurarea continuă a rezistivităţii apei rezultate.

Eficienţa globală depinde de caracteristicile geometrice şi funcţionale ale deionizoarelor (suprafaţa de schimb, numărul de compartimente, caracteristicile membranelor, raportul fluxurilor diluat/concentrat), de compoziţia apei (pH, temperatură, încărcarea ionică) şi de intensitatea câmpului electric aplicat. Regenerarea continuă a răşinilor prin electrodializă previne epuizarea lor şi nu necesită folosirea de agenţi chimici.

Fluxul permanent în modulul de DCE limitează proliferarea bacteriană şi reduce riscul intrării pirogenilor în fluxul dialitic.

Avantajele DCE:
- eliminare ionică adecvată;
- regenerare permanentă;
- întreţinere necostisitoare;
- evită proliferarea bacteriană.

Dezavantaje:
- ineficace pentru componente organice sau microorganisme;
- perimarea şi reducerea eficienţei în timp.

Avantajele deionizării mixte:
- eliminarea ionilor;
- regenerare nelimitată;
- cost redus.

Dezavantaje:
- ineficace asupra componentelor organice şi microorganismelor;
- proliferare bacteriană;
- epuizarea răşinilor.

8. Tratarea apei prin radiaţii ultraviolete (UV)

Iradierea cu UV este un proces de ionizare capabil să distrugă orice tip de bacterii ce se dezvoltă în apă, indiferent de starea lor, vegetativă sau sporulată. Efectul bactericid depinde de gradul de penetraţie al radiaţiilor UV în apă şi de fluxul apei prin sursa de radiaţii. Gradul absorbţiei depinde de conţinutul mineral sau organic al apei. Sursele comerciale de UV sunt lămpile cu mercur (vapori de Hg la rece), al căror timp de utilizare este de 5-10 000 ore (au flux continuu). Iradierea cu UV este eficientă şi reprezintă o alternativă utilă pentru dezinfectarea apei, dar creşte conţinutul apei tratate în LPZ şi peptidoglicani prin procesul de distrugere bacteriană.

C. SISTEMUL DE TRATARE A APEI

Nici una dintre tehnicile de tratare a apei nu produce apă purificată pe termen lung şi de aceea este necesară asocierea lor. Un sistem de tratare a apei este constituit dintr-o asociere de câteva unităţi, în serie sau în paralel, fiecare având o funcţie specifică, dar aceasta conduce, frecvent, la un antagonism între criteriile chimice şi microbiologice ale apei pure (exemplu - îmbunătăţirea eliminării ionilor prin adăugarea de răşini sistemului de osmoză inversă favorizează proliferarea bacteriană cu alterarea criteriului microbiologic). Pentru HD există 4 secţiuni în serie:
- pre-tratarea apei;
- sistemul de purificare a apei;
- depozitarea şi distribuţia apei;
- prepararea soluţiei de dializă şi sistemul de distribuire a ei (aparatul de dializă).

Majoritatea aparatelor de HD au un dispozitiv final de filtrare (filtru submicronic şi/sau ultrafiltru) pentru a asigura puritatea microbiană a apei care intră în compoziţia soluţiei de dializă.

1. Sistemul de pretratare şi de purificare a apei

Primul pas în tratarea apei este reprezentat de purificarea chimică, proces care cuprinde 3 etape:
- pretratarea apei - filtre, dedurizatoare, filtre de cărbune, microfiltre;
- tratarea primară - osmoza inversă şi deionizarea apei;
- posttratarea apei - ultrafiltrare şi filtrare submicronică cu sau fără rezervor.

Aşa cum se observă în tabel, pentru HD sunt utile două tipuri de apă: apa purificată şi apa înalt purificată (apa ultrapură - presupune absenţa bacteriilor şi endotoxinelor şi o rezistivitate > 5MOhm/cm):

Consituenţi	Apă pură	Apă ultrapură
pH	5,0 - 7,0	5,0-7,0
Clor, mg/l	≤ 0,50	≤ 0,06
Sulfat, mg/l	≤ 0,10	≤ 0,08
Amoniac, mg/l	≤ 0,10	≤ 0,03
Calciu, mg/l	≤ 1,0	≤ 0,04
CO_2, mg/l	≤ 5,0	≤ 0,20
Metale grele, mg/l	≤ 0,10	≤ 0,01
Metale solide, mg/l	≤ 0,10	≤ 0,50
Nr.total bacterii, CFU/ml	≤ 100	≤ 10
Endotoxine pirogene, UE/ml	?	≤ 0,25

Apa purificată se obţine printr-un sistem de purificare constituit din pretratare (dedurizare) şi osmoză inversă, asamblate în serie. Ocazional poate fi asociată microfiltrarea.

Pretratarea apei constă într-o serie de filtre pentru eliminarea particulelor mari, un

dedurizator prin schimb de cationi, un cartuş de cărbune activat şi o filtrare sub 1,0-0,45μm. Dezinfecţia permanentă a răşinilor poate fi obţinută prin injectarea continuă de clor în apa potabilă.

Apa ultrapură are limite chimice şi microbiologice foarte restrânse. Pentru producerea ei se pot folosi diferite opţiuni de tratare, dintre care cele mai frecvente sunt:

- sistem de pretratare, urmat de două stadii de deionizare prin osmoză inversă şi filtrare finală cu membrane cu pori de 0,1 μm. Apa este distribuită aparatelor de dializă printr-un sistem de recirculare. Pretratarea constă din filtre pentru particule mari (5-1 μm), deionizare şi un filtru cu cărbune activat, urmat de o filtrare sub 0,45 μm. Tratarea este reprezentată de două unităţi de osmoză inversă amplasate în serie. Se poate utiliza un tanc intermediar de stocare a apei pentru a preveni orice dezechilibru lichidian cu disfuncţie secundară asupra osmozei. Modulele de osmoză folosesc membrane din celuloză acetat;
- sistem de pretratare, deionizare primară prin osmoză inversă, deionizare prin DCE şi ultrafiltrare finală sau microfiltrare (0,22 sau 0,1 μm). Modulele de osmoză folosesc membrane sintetice. Unitatea de DCE produce un flux de 20 l/min. şi operează cu recuperare de 80-85%. Ultrafiltrul este compus din membrane spirale sintetice sau capilare. Osmoza inversă, DCE şi ultrafiltrul trebuie dezinfectate la intervale regulate (cel puţin lunar, preferabil săptămânal), cu formaldehidă, acid peracetic sau clor;
- sistem de pretratare, deionizare primară (baie mixtă), filtrare (UF sau, mai bine, microfiltrare).

2. Stocarea apei se poate face într-un tanc special; folosirea lui favorizează proliferarea bacteriană. Este necesar în cazul în care capacitatea de producere a apei de către sistemul de tratare a ei depăşeşte, în orice moment, consumul din unitatea de dializă. Este, de asemenea, necesar atunci când consumul de apă variază în timpul zilei, precum şi în centrele mari de dializă, pentru a preveni tulburările de flux şi presiune hidrostatică între diferitele componente ale sistemului de tratare a apei.

Rezervorul trebuie să fie închis etanş, să fie concav la ambele extremităţi şi să fie neted în interior pentru a nu favoriza aderarea bacteriană pe pereţi. Apa intră pe la extremitatea superioară şi este continuu pompată în circuit. Este necesar un sistem de recirculare pentru readucerea în rezervor a apei neutilizate în dializă. Este protejat de contaminarea bacteriană prin microfiltre (0,1μm). Periodic este necesară efectuarea probelor de nivel (maxim şi minim) pentru aprecierea gradului de umplere a rezervorului.

3. Sistemul de distribuire a apei şi soluţiei de dializă

Cuprinde trei segmente importante:

- primul segment include sistemele de pretratare şi tratare a apei;
- al doilea segment include rezervorul şi liniile conectoare cu aparatele de dializă;
- al treilea segment este reprezentat de aparatele de dializă.

Circuitul hidraulic trebuie să aibă un design care să asigure circulaţia lineară a apei, cu eliminarea zonelor de by-pass care favorizează stagnarea ei. Dacă este necesară prezenţa valvelor, ele trebuie plasate lateral, iar lungimea lor nu trebuie să depăşească diametrul circuitului principal. Materialul preferat pentru interior este oţelul inoxidabil, pentru evitarea aderării bacteriene (costul ridicat limitează folosirea lui). Mai frecvent folosit este PVC. Tuburile conectoare la aparatele de dializă trebuie să fie cât mai scurte posibil.

4. Filtrarea finală

Atunci când se foloseşte rezervorul pentru apă, fluxul acesteia în sistemul de recirculare este menţinut prin pompe centrifuge care asigură presiunea hidrostatică la un nivel necesar funcţionării optime. După pompă, la intrarea în sistemul de recirculare, este plasat un sistem de sterilizare la rece, constituit din ultrafiltre sau din filtre submicronice cu un potenţial pozitiv pe suprafaţa membranară. Acest sistem trebuie să elimine toate bacteriile care s-ar putea dezvolta în apa stocată în rezervor.

D. ÎNTREȚINEREA SISTEMULUI DE TRATARE A APEI ŞI IGIENA DIALIZEI

Întreţinerea atentă a sistemului de tratare a apei este esenţială pentru producerea continuă şi distribuţia apei ultrapure. Aceasta include trei măsuri complementare:

- dezinfecţia;
- filtre şi/sau răşini schimbătoare;
- distrugerea biofilmului.

1. Dezinfecţia

Este obligatorie pentru reducerea gradului de contaminare bacteriană a apei şi trebuie adaptată fiecărui segment al sistemului de tratare a apei. Depunerile bacteriene din filtre, răşinile de dedurizare şi cărbunele activat sunt foarte dificil de eliminat, pentru aceasta fiind necesare câteva măsuri:

- adăugarea permanentă de dezinfectante clorurate în apă, pentru a creşte nivelul clorului liber la 0,3 mg/l în filtre şi răşinile de dedurizare;
- dezinfecţia cărbunelui activat prin administrarea de substanţe clorurate odată pe săptămână;
- este posibilă supresia cărbunelui activat şi neutralizarea clorului liber prin administrarea de tiosulfat.

Dezinfecţia periodică a sistemelor de osmoză inversă, DCE şi a ultrafiltrelor se poate realiza folosind dezinfectanţi chimici. Periodicitatea, concentraţia şi timpul de expunere la agent depind de natura materialului dezinfectant, de gradul contaminării apei şi de viteza de contaminare.

2. Filtre şi răşini schimbătoare

Filtrele, răşinile de dedurizare, cărbunele activat şi sistemul de deionizare reprezintă un suport ideal pentru proliferarea microbiană. Porozitatea acestor materiale facilitează adeziunea şi penetrarea de către bacteriile circulante în apă; prezenţa substanţelor organice favorizează proliferarea bacteriană prin mediul nutritiv oferit de ele. Odată colonizate cu bacterii, aceste materiale sunt foarte greu de tratat cu dezinfectante sau germicide chimice. Dezinfecţia singură nu poate asigura sterilizarea pentru mult timp atunci când filtrele sau răşinile sunt contaminate, de aceea este necesară schimbarea lor periodică, asociată dezinfecţiei.

3. Distrugerea biofilmului

Aderarea bacteriilor pe suprafeţe este facilitată de reducerea fluxului apei şi/sau de defectele de pe suprafeţe. Fixarea bacteriilor favorizează şi aderarea altor microorganisme circulante, ducând la o proliferare bacteriană progresivă. Majoritatea bacteriilor aderă de suprafeţe datorită caracterului lor hidrofob. Iniţial, bacteriile sesile aderă prin glicocalix, ulterior producţia de exopolizaharide şi reproducerea bacteriană conduc la sinteza unui biofilm continuu care le protejează de agenţii naturali sau sintetici antimicrobieni (biocide). Agregatele de microorganisme conduc la schimb de protoni care se asociază coroziunii microbiene. Acest proces este iniţiat prin formarea unor gradiente de concentraţie protonică în interiorul şi în jurul bacteriilor, fapt ce generează forţe electrochimice în interiorul biofilmului. Singurul material rezistent la coroziune este oţelul inoxidabil.

Majoritatea materialelor din plastic sunt construite din polimeri sintetici rezistenţi la degradarea microbiană, cu excepţia polietilenei şi poliesterului, care au greutate moleculară mică. Chiar dacă nu sunt degradate, rezistenţa materialelor de plastic la agresiunea microbiană scade. Fungii se pot dezvolta în interiorul acestor materiale, modificându-le aspectul.

Prevenirea formării şi distrugerea biofilmului reprezintă scopul principal al igienei apei. Câţiva detergenţi pot induce hidroliza exopolizaharidelor, putând fi astfel folosiţi periodic acidul peracetic sau hidroxidul de sodiu.

E. CONTROLUL CALITĂȚII APEI TRATATE

1. Puritatea chimică

Eficacitatea dedurizării poate fi monitorizată fie periodic (zilnic sau săptămânal) prin măsurarea durităţii apei folosind kit-uri pentru titrare (rezoluţie < 1mg/l), fie permanent printr-o probă senzitivă automată (Testomat^{R}) dotată cu alarmă care informează personalul din centru dacă apa nu este suficient dedurizată.

Filtrele sunt monitorizate prin măsurarea gradientului de presiune din interiorul lor, care trebuie să fie cuprins între limitele stabilite de producător.

Eficacitatea cărbunelui activat se apreciază prin măsurarea concentraţiei clorului în apă, periodic (prin kit-uri) sau permanent (prin control automat).

Eficienţa sistemului de deionizare şi a osmozei inverse este monitorizată permanent prin măsurarea rezistivităţii apei efluente.

2. Puritatea microbiologică

Mostrele de apă prelevate din sistemul de tratare, din rezervor şi din sistemul de distribuire trebuie recoltate periodic (1-2 ori/săptămână) şi realizate culturi.

Supravegherea bacteriologică trebuie concentrată în zonele critice ale instalaţiei: după răşini şi cartuşul de cărbune activat, la intrarea şi ieşirea sistemului de sterilizare la rece a instalaţiei de recirculare. Nivelul de endotoxine măsurat prin metode cromatogene este cel mai redus (dintre toate metodele): < 0,005 EU/ml.

F. STANDARDELE APEI PENTRU HEMODIALIZĂ

În prezent, pentru dializă este necesară o apă înalt purificată (pură sau ultrapură). Termenul de apă ultrapură se referă la o înaltă puritate chimică exprimată prin noţiunea de rezistivitate a apei, care trebuie să fie > 5 MOhm/cm. Apa trebuie să aibă un grad redus de contaminare bacteriană < 100 CFU/ml, cu LPZ nedectabile. Această puritate microbiologică a apei este necesară mai ales în dializele cu flux crescut sau atunci când se reutilizează dializoarele.

IV. COMPOZIŢIA SOLUŢIEI DE DIALIZĂ

Soluţia de dializă poate fi considerată ca medicament şi de aceea trebuie prescrisă în cantitatea şi cu calitatea adecvate fiecărui pacient. Compoziţia soluţiei de dializă este foarte importantă pentru obţinerea unui sânge purificat şi pentru menţinerea homeostaziei hidroelectrolitice. Sunt importante nu numai compoziţia chimică, dar şi caracteristicile fizice şi macrobiologice ale soluţiei de dializă.

Compoziţia soluţiei de dializă

	Acetat	Bicarbonat
Na^+, mmol/l	132-145	137-144
K^+, mmol/l	0-3	0-3
Ca^{2+}, mmol/l	1,5-2,0	1,25-2,0
Mg^{2+}, mmol/l	0,75	0,25-0,75
Cl^-, mmol/l	99-110	98-112
Acetat, mmol/l	31-45	2,5-10
Bicarbonat, mmol/l	-	27-35
Glucoză, mmol/l	0-5,5	0-5,5

Fiecare tip de soluţie de dializă este standard pentru un centru de dializă, în concordanţă cu cerinţele medicale, dar un centru poate folosi mai multe tipuri de soluţie, în funcţie de pacienţi.

A. SODIUL (Na^+)

Deoarece Na este determinantul major al volumului lichidului extracelular şi traversează uşor membrana de dializă, concentraţia sa în soluţia de dializă joacă un rol important în determinarea stabilităţii cardiovasculare a pacienţilor dializaţi.

Considerând o proteinemie de 7 g%, volumul ocupat de apa plasmatică într-un litru de plasmă va fi de 930 cm^3. Deoarece apa plasmatică ocupă un volum < 1000 cm^3, concentraţia sa în Na va fi întotdeauna mai mare decât cea măsurată în plasma totală. Pentru a obţine concentraţia Na din apa plasmatică, la concentraţia din plasmă se va face corecţia

pentru volumul ocupat de proteine. Nu tot Na din apa plasmatică traversează membrana de dializă. Concentraţia Na din soluţia de dializă este mai mică decât cea din apa plasmatică. Datorită efectului Donnan, cationii, în special Na, trebuie menţinuţi în sânge pentru a echilibra sarcina electrică a proteinelor plasmatice care nu trec prin membrană. Astfel, ultrafiltratul este hiponatremic faţă de plasmă, menţinându-se eletroneutralitatea de ambele părţi ale membranei.

O soluţie de dializă hiponatremică (130 mmol/l) duce la scăderea natremiei şi a osmolarităţii plasmatice, cu intrarea apei din spaţiul extracelular în celulă, cu apariţia deshidratării dialitice; modificările osmolarităţii şi fuga apei în celule determină hipotensiune arterială şi crampe. Prin folosirea soluţiilor cu Na crescut (143-145mmol/l), pacienţii nu mai prezintă cefalee, greaţă sau vărsături, iar HTA este mai bine controlată atunci când este atinsă şi menţinută greutatea uscată.

În dializă Na şi apa acumulate interdialitic se elimină prin difuziune şi convecţie. Difuziunea este mult mai importantă în cazul **balanţei negative a Na**, trigger pentru deshidratarea extracelulară şi hiperhidratarea intracelulară cu reacţii adverse severe.

Osmolaritatea constantă obţinută cu o soluţie de dializă cu mai mult sodiu previne deshidratarea extracelulară importantă şi hiperhidratarea intracelulară. Se poate obţine o greutate uscată mai mică decât cea obţinută în dializa hiponatremică printr-o corecţie mai bună a hiperhidratării celulare. Dar Na crescut din concentrat provoacă sete şi mare câştig ponderal interdialitic, cu hipervolemie, HTA şi posibil EPA.

Pentru menţinerea balanţei Na trebuie evaluate aportul Na, creşterea ponderală între dialize, durata dializei şi apa totală a organismului.

Pentru optimizarea conductivităţii soluţiei de dializă (măsurarea conductivităţii soluţiei de dializă se face prin aprecierea Na din soluţie) a fost introdus modulul de biofeedback. Astfel, la începutul şedinţei de dializă trebuie menţionate diferite date, cum ar fi: durata dializei, greutatea predialitică a pacientului, greutatea necesară postdialitic şi conductivitatea efectivă necesară la sfârşitul dializei.

În dializele scurte înalt eficiente, în care rata UF este mai mare decât în dializele standard, soluţia de dializă trebuie să aibă o concentraţie minimă de Na de 140 mmol/l.

În HDF se folosesc membrane înalt permeabile care permit aplicarea simultană de HD şi HF. În această tehnică soluţia de dializă şi lichidele de substituţie trebuie astfel combinate încât la sfârşitul şedinţei să existe echilibru electrolitic şi acidobazic.

	Soluţia de dializă mmol/l		**Soluţia de substituţie mmol/l**
Na^+	138-143		135-140
K^+	2,0		2,0
Ca^{2+}	1,8-2,3		1,9-2,1
Mg^{2+}	0,4-1		0,8-1
Cl^-	108,2-115		102,7-112
Bicarbonat	0-35		----
Acetat	4-35	Lactat	35,8-40
Glucoză	5,5-16,7		8,3-30,5

B. POTASIUL (K^+)

Hiperpotasemia este o complicaţie frecventă şi severă a IRA şi IRC. Potasiul are tendinţa de a se acumula interdialitic. Pentru o eliminare adecvată, concentraţia sa în soluţia de dializă trebuie să fie menţinută între 1,5-2 mmol/l. Pentru menţinerea balanţei K trebuie luate în considerare aportul de K din dietă, tipul de dializă, durata şi frecvenţa dializelor, statusul metabolic al pacientului şi prezenţa bolilor intercurente. Potasiul intracelular, care este markerul real al conţinutului său din organism, este influenţat de dezechilibrul acidobazic (acidoza metabolică duce la ieşirea K din celulă, astfel încât concentraţia sistemelor tampon din soluţia de dializă şi nivelul corectării acidozei sunt factori determinanţi ai echilibrului K în dializă).

Raportul concentraţiilor K intra/extracelular reprezintă unul din factorii care influenţează ritmul cardiac şi contractilitatea miocardică, deci toleranţa cardiovasculară la HD.

În IRA, unde şi alte variabile influenţează balanţa K, concentraţia acestuia din soluţia de dializă trebuie să fie individualizată pentru fiecare pacient. În timpul fazei oligurice este necesară folosirea unei soluţii de dializă cu potasiu în concentraţii mai mici. La pacienţii traumatizaţi cu hemoragii interne sau hematoame masive, eliberarea K din eritrocite produce hiperpotasemie severă; în aceste cazuri, K din soluţia de dializă trebuie să aibă o concentraţie redusă sau să fie absent. La pacienţii cu dializă zilnică, cu aport redus de K, care nu prezintă pierderi prin vărsături sau diaree, soluţia de dializă trebuie să conţină 4 mmol/l. La pacienţii aflaţi în program de HD şi cu dietă liberă (aportul de K variază între 60-80 mmol/l), trei şedinţe de HD pe săptămână asigură o balanţă acceptabilă a K atunci când soluţia de dializă conţine 1,5-2 mmol/l.

La pacienţii dializaţi, trataţi cu digoxin sau cu aport redus de K, pot apărea aritmii severe dacă K este eliminat în exces sau prea rapid; de aceea se foloseşte o soluţie de dializă cu K mai crescut.

Eliminarea rapidă a K prin dializă, secundară unei soluţii inadecvate, limitează corectarea acidozei. Hiperpolarizarea celulară secundară unei reduceri rapide a potasemiei poate interfera extracţia H^+ din celule şi captarea celulară a HCO_3^-, apărând astfel o scădere rapidă a gradientului transmembranar al HCO_3^-. În acest moment apare alcaloză extracelulară cu acidoză intracelulară persistentă. Aceeaşi hiperpolarizare celulară amplifică intrarea Ca^{2+} în celule. Modificările mediate de HD asupra metabolismului K interferă metabolismul Ca şi fosfaţilor şi reglarea acidobazică, ducând la accelerarea aterosclerozei şi creşterea riscului apariţiei osteodistrofiei.

C. CALCIUL (Ca^{2+})

Concentraţia Ca din soluţia de dializă este de 1,5-2 mmol/l. În cazul unor defecţiuni în sistemul de tratare a apei, Ca din soluţia de dializă poate ajunge până la valori de 3,6 mmol/l (14,4 mg/dl), cu apariţia unui sindrom acut manifestat prin greaţă, vărsături, HTA, letargie progresivă (**sindromul apei dure**): acesta poate fi evitat prin procedeele de dedurizare, deionizare şi osmoză inversă folosite în tratarea apei şi prin monitorizarea rezistivităţii acesteia.

Pacienţii uremici au în general hipocalcemie (cu excepţia celor cu hiperparatiroidism terţiar); o concentraţie a Ca în soluţia de dializă de 1,5 mmol/l este suficientă pentru a menţine balanţa acestuia în timpul dializei la zero sau foarte puţin pozitivă. Pentru siguranţă, concentraţia Ca din soluţia de dializă a fost stabilită la 1,5-1,75 mmol/l. Nivelele sale trebuie stabilite pentru fiecare pacient în funcţie de nivelul PTH, de calcemie, de folosirea chelatorilor de fosfaţi, pentru a evita hipercalcemia şi calcificările tisulare.

În HDF, concentraţia Ca din soluţia de dializă trebuie adaptată individual, având în vedere faptul că valoarea lui din soluţiile de substituţie va influenţa mult balanţa sa finală. Atât în HDF, cât şi în HF soluţiile de substituţie bazate pe lactat conţin Ca. Atunci când se foloseşte bicarbonatul ca sistem tampon, aceste soluţii nu conţin Ca, astfel încât trebuie crescută concentraţia sa din soluţia de dializă pentru a preveni pierderile convective. În prezent se pot prepara soluţii de substituţie cu Ca şi bicarbonat (soluţia acidă care conţine Ca şi cea alcalină care conţine bicarbonat sunt mixate imediat înaintea utilizării, obţinându-se o stabilitatea suficientă a soluţiei).

Folosirea unei soluţii de dializă cu o concentraţie mai mare de Ca (pentru corectarea hiperparatiroidismului şi a osteodistrofiei renale) se poate însoţi de hipercalcemie postdialitică, cu creşterea rezistenţei vasculare periferice şi a contractilităţii miocardice (HTA şi aritmii); din acest motiv, se preferă administrarea de $1,25(OH)_2$ colecalciferol pentru normalizarea calcemiei.

D. MAGNEZIUL (Mg^{2+})

Magneziul este un ion predominant intracelular, prezent în oase, astfel încât nivelul său seric (0,6-1,0 mmol/l) reflectă doar parţial modificările apărute în organism; în plus, este legat de proteine şi numai 70% difuzează prin membrană. Deşi aportul de Mg este redus la pacienţii uremici care au o dietă hipoproteică, nivelul său seric poate fi uşor crescut prin

reducerea eliminării urinare. Absorbţia sa gastro-intestinală este principalul factor care influenţează nivelul seric şi poate varia semnificativ la pacienţii uremici.

Majoritatea soluţiilor comerciale pentru dializă conţin 0,25-0,75 mmol/l. De menţionat că pacienţii uremici primesc frecvent medicamente care conţin Mg (administrare i.v., agenţi chelatori, laxative). Concentraţia sa din soluţia de dializă a fost astfel stabilită încât să existe o uşoară creştere a nivelului plasmatic, care inhibă parţial secreţia de PTH.

Pentru a evita folosirea chelatorilor de fosfaţi cu Al, s-au folosit chelatori cu hidroxid de Mg sau carbonat de Mg. La aceşti pacienţi este obligatorie folosirea unor soluţii de dializă cu Mg redus.

În HDF cu bicarbonat soluţiile de substituţie sunt fără Mg pentru a evita precipitarea sărurilor de Ca şi Mg. Soluţiile de substituţie cu lactat pot conţine sau nu Mg. În HDF trebuie ajustată concentraţia Mg din soluţia de dializă.

E. SISTEMELE TAMPON

Prin HD nu pot fi îndepărtate cantităţi mari de ioni H datorită concentraţiei lor sanguine reduse. Pe măsura producerii, H^+ sunt rapid tamponaţi de bicarbonatul plasmatic şi de alte sisteme tampon, rămânând la concentraţii serice foarte reduse. Astfel, în HD procesul eliminării H^+ din sânge se realizează prin fluxul de substanţe alcaline din soluţia de dializă în sânge, cu înlocuirea sistemelor tampon folosite.

Cantitatea de sisteme tampon necesară administrării în dializă pentru a realiza o corecţie adecvată a acidozei metabolice trebuie să fie cel puţin egală cu producţia totală interdialitică de acid. Pentru aceasta se folosesc soluţii de dializă cu bicarbonat sau acetat.

1. Acetatul

Acetatul de sodiu are o greutate moleculară de 136D şi este aproape complet disociat în lichidele organismului datorită pK-ului său redus (4,7). În cea mai mare parte este metabolizat în ţesuturile periferice (în trecut sediul major al metabolizării sale era considerat ficatul). Acetat tiokinaza activează reacţia dintre acetat şi CoA, cu formarea de AcetilCoA, în acest proces fiind capturat un H^+. AcetilCoA intervine în diverse căi metabolice, ca decarboxilarea din ciclul Krebs, condensarea cetonelor sau transformarea în AG şi glucoză via gluconeogeneză. Efectul de tampon apare numai atunci când H^+ este transferat lanţului respirator, iar AcetilCoA este decarboxilată. Atunci când sunt implicate căile alterne sau când procesul de decarboxilare este incomplet, efectul de tampon este întârziat până când produşii intermediari sunt complet decarboxilaţi. În timpul dializei, acetatul este principala sursă de AcetilCoA, reprezentând 65% din energia necesară. Ca urmare, este suplimentată beta-oxidarea AG cu lanţ lung şi este favorizată sinteza de TG. Acest fenomen poate explica potenţialul lipogenic al acetatului.

Atunci când se foloseşte soluţie de dializă fără glucoză, se observă o creştere importantă a AGL, a cetonelor şi a precursorilor gluconeogenezei. Totodată scade şi nivelul seric al insulinei, sugerând un rol posibil al acesteia în metabolizarea acetatului. În dializele cu eficienţă crescută se găsesc nivele crescute de acetoacetat şi beta-hidroxibutirat dependente de încărcarea mare cu acetat. Aceşti metaboliţi disociază în lichidele organismului, cu eliberarea de H^+, astfel încât efectul lor de tampon dispare. Atunci când nu sunt pierduţi prin dializă, ei mai pot acţiona ca sisteme tampon, fiind reconvertiţi în AcetilCoA. Metabolizarea acetatului depinde de un sistem intact de fosforilare oxidativă; deoarece activitatea ciclului Krebs este reglată de raportul ATP/ADP, atunci când concentraţia ATP creşte, metabolizarea acetatului se reduce.

La subiecţii normali s-a estimat la 5 mmol/min rata maximă de metabolizare a acetatului. La dializaţi este mai redusă (3-4 mmol/min) datorită alterării activităţii ciclului Krebs. Decarboxilarea completă a 1 ml de acetat duce la producerea a 2 mol CO_2 şi consumul a 2 mol O_2. Deoarece 1 mol CO_2 este consumat în reacţia acetat → acid acetic, raportul final CO_2/O_2 este de 1/2.

2. Bicarbonatul

Bicarbonatul este sistemul tampon fiziologic din lichidele organismului, are o greutate moleculară de 61D şi o constantă pK de 6,305 la o temperatură de 37°C.

$$CO_2 + H_2 \Leftrightarrow HCO_3^- \Leftrightarrow H^+ + HCO_3^- \Leftrightarrow 2H^+ + CO_3^{2-}$$

Atunci când se adaugă acid, CO_2 dizolvat părăseşte sistemul; reacţia spre stânga are o viteză mare, în timp ce reacţia spre dreapta este încetinită în absenţa anhidrazei carbonice. Deoarece această enzimă este aproape ubicuitară, concentraţia de H_2CO_3 în lichidele oraganismului este proporţională cu concentraţia CO_2 dizolvat. La temperatura şi încărcarea ionică a lichidelor organismului, echilibrul

$$H_2O + CO_2 \Leftrightarrow H_2CO_3$$

este orientat către formarea CO_2, cu un raport H_2CO_3/CO_2 de 1/340.

Prima disociere a acidului carbonic

$$H_2CO_3 \Leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

apare spontan, iar echilibrul este atins atunci când pH-ul devine egal cu constanta pK a acidului carbonic. Constanta reală pK a lui este 3,8. Acidul carbonic pare să fie un mai slab donor de H+ decât implică această constantă de disociere, iar prima disociere are pK de 6,10 în sânge.

A doua disociere a acidului carbonic

$$HCO_3^- \Leftrightarrow H^+ + CO_3^{2-}$$

are pK de 9,8, neavând o relevanţă practică, cu excepţia activităţii de tampon din oase.

Conţinutul în bicarbonat poate alcaliniza soluţia de dializă până la un pH de 8,4. În această situaţie, bicarbonatul şi carbonatul există prin echilibrul:

$$Na^+ + HCO_3^- \Leftrightarrow Na^+ + CO_3^{2-} + H^+$$

Deoarece în dializat sunt prezenţi Ca şi Mg, echilibrul este

$$NaHCO_3 + CaCl_2 \Leftrightarrow CaCO_3 + NaCl + HCl$$

Atunci când pH-ul soluţiei este > 7, $CaCO_3$ începe să precipite, reducând astfel concentraţia bicarbonatului, fapt ce poate fi evitat dacă există o concentraţie mare de CO_2 (favorizează reacţia la stânga a ecuaţiei) care formează o sare solubilă de calciu.

$$Ca(HCO_3)_2 \Leftrightarrow CaCO_3 + H_2O + CO_2$$

Deoarece CO_2 este volatil, conţinutul său în soluţie tinde să scadă după un timp îndelungat, cu facilitarea formării $CaCO_3$, fapt ce poate fi evitat prin separarea Ca şi bicarbonatului în două containere şi mixarea lor chiar înaintea filtrului. Prin relaţia:

$$NaHCO_3 + CH_3COOH \Leftrightarrow CH_3COONa + H_2O + CO_2$$

cantităţi mari de acid acetic în soluţia care conţine Ca permit atingerea unui conţinut crescut de CO_2 în dializatul final.

Pentru a evita contaminarea microbiologică a soluţiei cu bicarbonat s-au introdus cartuşe cu bicarbonat pulbere care pot fi stocate timp îndelungat fără riscul contaminării sau al deteriorării chimice. Cartuşul este ataşat aparatului de dializă care dizolvă automat şi continuu bicarbonatul, cu formarea extemporanee a unei soluţii de dializă adecvate.

3. Concentraţia sistemelor tampon în soluţia de dializă

Corectarea acidozei şi menţinerea EAB depinde de fluxul sanguin şi al dializatului, de tipul şi mărimea suprafeţei dializorului, de concentraţia sistemelor tampon din soluţia de dializă şi de rata UF.

În dializa cu acetat, concentraţia acestuia în dializat este frecvent 35-40 mmol/l. Pierderile de bicarbonat prin dializă depind în principal de concentraţia sa sanguină, fiind de aproximativ 2,5 mmol/min la un nivel seric de 20 mmol/l. Deoarece rata de metabolizare a acetatului la pacienţii dializaţi nu depăşeşte 3-4 mmol/min, sporul de tampon este de

0,5-1,5 mmol/min. Într-o şedinţă de dializă de 4 ore, pacientul poate acumula o cantitate totală de 12-360 mmol de substanţă tampon. Această cantitate poate fi mai mică decât producţia interdialitică de acid.

Transportul acetatului prin membrana de dializă poate fi crescut prin folosirea unor tehnici de dializă mai eficiente sau prin creşterea concentraţiei sale în soluţia de dializă. În cazul în care acetatul depăşeşte capacitatea metabolică (cantitate mare de acetat sau reducerea metabolismului). căile oxidative normale devin suprasaturate, ceea ce conduce la creşterea progresivă a nivelului său seric, cu simptome severe intra- şi postdialitic.

Pierderile de bicarbonat în dializat depind de dializanţa CO_2; ele cresc foarte mult atunci când se ating clearance-uri foarte mari în timpul dializei. În **dializa cu acetat**, clearance-ul CO_2 şi al ureei au un comportament paralel şi astfel, un clearance crescut al ureei se va însoţi de o pierdere mare de bicarbonat în dializat. Atunci când Cl ureei > 180 ml/min, posibilitatea de corectare a acidozei uremice prin dializa cu acetat este mult redusă datorită unui câştig insuficient de baze.

În **dializa cu bicarbonat**. concentraţia acestuia în soluţie este frecvent 30-35 mmol/l. Se adaugă şi o cantitate de acetat pentru a menţine stabilitatea chimică a soluţiei. În timpul dializei cu bicarbonat, gradientul de concentraţie soluţie de dializă/plasmă permite evitarea pierderilor de bicarbonat şi determină cantitatea lui care va fi transferată în sânge. Când difuziunea este principala formă de transport a solviţilor, concentraţia bicarbonatului în soluţia de dializă poate fi menţinută la valori uşor mai mari decât cele dorite în plasmă.

Când se folosesc rate mari de UF este necesară o concentraţie mai mare a HCO_3^- în soluţia de dializă pentru a compensa pierderile convective.

F. CLORUL (Cl^-)

Concentraţia Cl în majoritatea soluţiilor de dializă este 98-112 mmol/l. Deoarece Na, K şi Mg sunt prezente în concentrat ca săruri de clor, concentraţia acestuia în soluţia de dializă este determinată de relaţia electrochimică prin care încărcarea anionică totală trebuie să fie egală cu încărcarea cationică totală. Sărurile de Na din sistemele tampon sunt folosite pentru a atinge concentraţia finală de Na şi sisteme tampon din soluţie, astfel încât concentraţia Cl se obţine din formula:

$$(Cl^-) = (Na^+) + (K^+) + (Ca^{2+}) + (Mg^{2+}) - (\text{Acetat} + \text{Bicarbonat})$$

Se observă că Cl total şi cantitatea de sisteme tampon sunt corelate invers proporţional. deoarece în soluţie nu sunt prezenţi şi alţi anioni.

G. GLUCOZA

Soluţiile de dializă pot fi fără glucoză (în acest caz pierderile de glucoză sunt de 30+/-9 g/şedinţă), izoglicemice sau cu o concentraţie a glucozei uşor mai mare decât cea sanguină (60-200 mg/dl) (la o concentraţie de 2 g/l s-a înregistrat o balanţă pozitivă de 15,8 +/-12 g/şedinţă).

Prezenţa glucozei în concentrat se corelează cu o mai bună balanţă a sistemelor tampon intradialitic (în absenţa ei. activitatea ciclului Krebs poate fi diminuată, cu acumularea produşilor intermediari). Soluţiile fără glucoză se contaminează mai greu bacterian.

H. CALITATEA SOLUŢIEI DE DIALIZĂ

Calitatea soluţiei de dializă trebuie verificată şi definită în termeni chimici, fizici şi microbiologici.

Elementele grele trebuie să lipsească din soluţia de dializă: Al favorizează apariţia encefalopatiei şi a osteomalaciei (limita impusă: < 30 µg/l pentru soluţia de dializă şi sub 1 µmol/l pentru apă, pentru a preveni apariţia efectelor toxice). Contaminarea soluţiei de dializă depinde şi de factori care intervin după sistemul de tratare a apei: depozitarea sa în rezervor, aparatele de dializă etc., precum şi de calitatea şi timpul scurs de la fabricarea concentratului (soluţiile acide împiedică proliferarea bacteriană datorită pH-ului şi osmolarităţii lor, în timp ce soluţiile cu bicarbonat o facilitează). Dintre produşii rezultaţi

din degradarea bacteriană, cel mai frecvent întâlniţi sunt cei ai bacteriilor G(-): LPZ. Din degradarea enzimatică a bacteriilor G(+), frecvent întâlniţi sunt peptidoglicanii (muramildipeptide). Dozele minime din aceste substanţe care produc reacţii pirogene sunt de 1-2 ng/kg. Pentru a reduce conţinutul de endotoxine din soluţia de dializă se pot folosi filtre plasate chiar înaintea dializorului.

I. CARACTERISTICILE FIZICE ALE SOLUŢIEI DE DIALIZĂ

Soluţia de dializă este expusă unor factori fizici, ca presiunea şi temperatura.

1. Controlul temperaturii

Temperatura optimă a soluţiei de dializă la intrarea în dializor este de 36,5-38°C. O temperatură crescută produce febră, hiperventilaţie, tahicardie, greaţă, vărsături, hipotensiune. Temperatura redusă produce hipotermie. Variaţia excesivă în ambele sensuri induce hemoliză severă.

Temperatura soluţiei de dializă poate modula activitatea celulelor endoteliale. La pacienţii uremici, reducerea activităţii lipoproteinlipazei este implicată în vasoconstricţia mediată de sistemul nervos autonom. Creşterea temperaturii soluţiei (dializă hipertermică) expune celulele endoteliale la efectul heparinei şi creşte activitatea lipoproteinlipazei, cu accelerarea ateroscleroze i la pacienţii dializaţi.

2. Îndepărtarea aerului

Solubilitatea gazelor în apă depinde de temperatură şi de presiunea parţială a fiecărui gaz la interfaţa gaz/apă. Agitarea accidentală a soluţiei de dializă sau crearea de presiune negativă în compartimentul dializatului produce bule de aer; acestea scad eficienţa dializei prin reducerea suprafeţei de schimb. Prevenirea formării de bule de aer se face cu dispozitive pentru îndepărtarea aerului (eficienţă redusă) sau prin metoda fluxului în contracurent sânge/soluţie de dializă (în care soluţia de dializă intră pe la extremitatea inferioară a dializorului şi iese pe la extremitatea superioară). Când există un flux sanguin crescut asociat cu utilizarea unor ace mici pentru puncţionare fistulei apar bule de aer şi în compartimentul sanguin.

Soluţiile de dializă pot fi folosite şi ca lichide de substituţie în HF sau în HDF.

V. APARATURA DE DIALIZĂ

A. CIRCUITUL EXTRACORPOREAL

Pentru a se efectua dializa este necesară trecerea sângelui prin dializor, forţa care realizează acest flux fiind reprezentată de diferenţa de presiune dintre punctul de intrare şi cel de ieşire din dializor. Această diferenţă de presiune arterio-venoasă mai este astăzi folosită în CAVF (HFCAV) şi CAVHD (HDCAV). În prezent aparatele de dializă sunt prevăzute cu pompe peristaltice care asigură circulaţia sângelui în circuitul extracorporeal. Pentru abordul vascular se folosesc catetere sau canule. Porţiunea superioară cuprinsă între canula arterială şi dializor se numeşte **linie arterială,** iar cea situată între dializor şi canula venoasă se numeşte **linie venoasă.**

1. Pompa de sânge

Toate pompele sunt de tipul peristalticii rotative cu doi cilindri montaţi pe două resorturi (există şi pompe cu mai mulţi cilindri, dar afectează proprietăţile fizice sanguine).

Majoritatea pompelor şi tubulatura aferentă necesită încărcare manuală: cu pompa oprită, se deschide uşa şi se introduce linia cu o mână, în timp ce cu cealaltă se operează rotorul manual (în instalaţiile moderne pompa se încarcă singură).

2. Capcanele de aer

Atât pe linia arterială cât şi pe cea venoasă există câte o capcană pentru aer. Capcana venoasă are în interior un filtru. Aceste capcane favorizează coagularea circuitului datorită existenţei interfeţelor sânge/aer. Atunci când se face dializă fără heparinare, este obligatorie umplerea completă a capcanelor cu sânge pentru a evita formarea acestor interfeţe.

Filtrul din capcana venoasă are un diametru al porilor de 120-200 nm şi are rolul de a reţine particulele sau embolii din dializor sau din pompa de sânge. Capilarele dializorului nu permit trecerea particulelor mai mari de 200 nm, de aceea aceste filtre se folosesc mai ales în cazul utilizării dializoarelor plane din care pot porni cheaguri mai mari.

3. Destinderea şi umplerea circuitului extracorporeal

Circuitul extracorporeal trebuie destins cu o soluţie izotonă, frecvent NaCl, cu o concentraţie de 155 mmol/l, în scopul de a îndepărta din circuit particulele reziduale sterilizării precum şi în scopul eliminării aerului. Un moment important este reprezentat de umplerea liniei de presiune arterială, care se face sub presiune pozitivă. Dacă ulterior, în timpul dializei, se creează o presiune negativă, din linia de presiune iese aerul, capcana de aer având rolul de a capta acest aer. Eliminarea aerului din linii poate fi evitată dacă în timpul destinderii este clampată linia sanguină aflată în amonte de linia de presiune, creându-se astfel o presiune negativă egală cu cea mai mare presiune din timpul funcţionării.

Pentru umplerea compartimentelor dializorului cu sânge şi dializat şi pentru a scoate bulele de aer, dializorul este întâi spălat de la bază spre extremitatea superioară şi apoi este întors şi umplut pe cealaltă parte. După ce s-a umplut circuitul extracorporeal cu soluţie, aceasta este apoi recirculată până se realizează conectarea pacientului. În general, se conectează întâi capătul arterial, sângele intră în linii, iar soluţia folosită pentru destindere se elimină. Majoritatea aparatelor de dializă includ senzori optici în aval de sediul de eliminare (pe linia venoasă) pentru a indica momentul în care sângele ajunge aici, oprind pompa de sânge pentru a permite conectarea capătului venos.

4. Dispozitivele şi procedurile de prevenire a coagulării circuitului extracorporeal

Capcanele de aer, sediile de injectare şi liniile de măsurare a presiunii reprezintă zone de stagnare a fluxului sanguin şi de formare de interfeţe aer/sânge care favorizează coagularea circuitului. Aceasta poate fi prevenită prin administrarea de anticoagulante (heparină) sau prin umplerea periodică a circuitului cu soluţii saline (manual sau automat - prin pompe).

a. Pompa de heparină este reprezentată de pompa-seringă. Heparina standard conţine 5000 u.i./ml. Pentru o şedinţă de dializă se administrează heparină cu o rată de 600-3000 u.i./h folosindu-se o pompă seringă de 5ml cu o rată de 0,1-1 ml/h. Majoritatea aparatelor de dializă au pompe adaptate pentru seringi mai mari, caz în care heparina trebuie diluată. Sediul infuziei este situat între pompa de sânge şi dializor pentru a evita riscul intrării de aer. Datorită prezenţei detectoarelor de aer, heparina poate fi administrată şi înaintea pompei de sânge sau pe linia venoasă, pentru a înlocui heparina pierdută prin metabolizare.

b. Anticoagularea regională - heparina este administrată înaintea dializorului; pentru neutralizarea ei se administrează **sulfat de protamină după dializor**. Rata de administrare a heparinei este de aproximativ 0,3 u.i./min, ceea ce reprezintă 2 ml/h la un flux sanguin de 500 ml/min. Sunt preferate seringi de 10 ml sau 20 ml. Sunt necesare volume mai mari pentru anticoagularea cu citrat de sodiu, procedeu prin care se administrează citrat trisodic izoosmotic cu o rată de 2,5-7,5% din fluxul sanguin. Aceasta trebuie combinată cu creşterea UF (pentru a compensa volumul administrat), dializat fără calciu şi administrarea de $CaCl_2$ (soluţie 5%) cu o rată de 0,5 ml/min.

c. Dializa fără anticoagulare - poate fi efectuată dacă se administrează soluţie salină în circuit, la intervale de 15-20 min. Pentru fiecare flux salin se folosesc circa 200 ml, ceea ce conduce la acumularea a 2-3 litri care trebuie eliminaţi prin UF. În general, procedura este efectuată manual. Există şi un sistem automat, compus din două clampe care se închid şi se deschid alternativ. Una este situată pe linia sanguină, iar cealaltă pe linia de administrare a soluţiei care derivă din linia arterială din faţa pompei. Aceste clampe sunt acţionate automat.

5. Monitorizarea circuitului extracorporeal

Folosirea pompei pentru crearea de presiuni negative sau pozitive aduce riscul accidentelor - alterarea peretelui vascular printr-o presiune crescută de sucţiune şi hemoliză determinată de presarea liniilor. Există şi accidente acceptate - pierdere de sânge în afara

circuitului (exemplu - dezinserţia capătului arterial), pierderi de sânge prin coagulare sau embolia gazoasă.

Monitorizarea presiunii

(1) Presiunea venoasă

Monitorizarea presiunii venoase este un sistem care limitează pierderea de sânge din circuit. Sângele se poate pierde prin clampa închisă în linia de infuzie a soluţiilor şi, deoarece fluxul sanguin/min este 5-10% din volumul total sanguin al pacientului, pierderile sunt rapid detectate. Aceste monitoare sunt sensibile la modificările de presiune datorate reducerii fluxului sanguin prin acele de puncţionare a fistulei, dar ele nu detectează pierderile de sânge prin dezinserţia acului din fistulă, deoarece presiunea din această cale de acces este foarte joasă. Presiunea fistulei este de circa 10 mmHg, iar presiunea venoasă la un flux sanguin de 400 ml/min poate fi 210 mmHg, depinzând de tipul de canulă folosit. Alt scop al monitorului de presiune venoasă este de a detecta obstrucţiile situate în aval de senzori, care pot duce la ruperea liniilor (trebuie menţionat că obstrucţiile plasate între pompa de sânge şi capcana de aer a venosului nu sunt detectate; ele pot duce la ruperea liniilor sau la hemoliză chiar dacă sunt doar parţiale).

Pentru evitarea erorilor, standardele de funcţionare a aparatelor de dializă menţionează setarea simultană a limitelor alarmei (superioară şi inferioară). Mai recent se folosesc microprocesoare care setează automat limitele alarmei.

(2) Presiunea arterială

Monitorul de presiune arterială este situat adesea înaintea pompei de sânge, între canula arterială şi pompă. El calculează fluxul net sanguin şi detectează obstrucţiile situate între pompă şi accesul sanguin. Presiunea arterială joasă (presiune negativă crescută) nu este periculoasă per se, ea indicând probabile turbulenţe la nivelul canulei de abord sau cateterului, care pot favoriza apariţia hemolizei. Presiunea negativă sub - 200 mmHg este frecventă şi nu produce efecte adverse.

(3) Detectorul de aer

Infuzia de aer este cel mai periculos accident din dializă, deoarece infuzia a mai puţin de 50 ml aer poate fi letală. Aerul poate intra în circuit în cazul pierderilor din compartimentul cu presiune negativă, fapt ce va conduce la suprasaturare. Aerul acumulat în capcana de aer este cel care rămâne în circuit după destindere sau cel care intră în compartimentul cu presiune negativă. Dacă intră aer în linia arterială se formează spumă, a cărei prezenţă este la fel de periclitantă ca şi a bolusurilor mari. Atunci când este detectată prezenţa de aer în circuit, clampa venoasă plasată sub detectorul de aer se închide şi se opreşte pompa de sânge.

B. DIALIZA LA UN AC

Dializa la un ac se foloseşte de peste 20 ani, dar nu este o metodă de preferat, ea utilizându-se atunci când fistula nu este suficient de dezvoltată pentru a permite puncţionarea cu două ace sau atunci când se folosesc catetere cu un singur lumen.

1. Principii de funcţionare

Există 2 principii de funcţionare: **sistemul pompă/clampă** şi **sistemul pompei duble**.

a. În primul sistem, circuitul extracorporeal conţine o singură canulă (fistulină), care se conectează la circuit cu un tub în Y, de la care arterialul ajunge la dializor, acesta continuându-se cu linia venoasă, care se întoarce la tubul în Y. Înainte sau după dializor este inserat pe linii un vas de complianţă. Liniile sunt clampate alternativ de două dispozitive de clampare (Ka şi Kv). Pompa de sânge funcţionează fie continuu, fie operează simultan cu Ka. În timpul arterial al pompei, Ka este deschisă, iar Kv este închisă, sângele fiind pompat în dializor şi stocat în vasul de complianţă. După câteva secunde, Ka se închide cu deschiderea Kv, iar sângele ajunge prin linia venoasă la pacient. Fluxul sanguin din timpul arterial este constant pe toată durata ciclului, în timp ce fluxul venos din ciclul venos scade cu timpul dacă se foloseşte ca vas de complianţă capcana de aer.

b. Sistemul de pompă dublă conţine două pompe care operează alternativ. Clampa venoasă este închisă simultan cu pompa venoasă sau rămâne deschisă. Iniţial pompa arterială

funcţionează până când se umple vasul de complianţă, fapt înregistrat de senzorii de presiune sau de volum, moment în care se opreşte pompa arterială şi este activată pompa venoasă de către unitatea electronică de control. Sângele este pompat prin dializor către fistulă. Atunci când nivelul din vasul de complianţă ajunge la limita inferioară, se opreşte pompa venoasă şi este activată pompa arterială cu repetarea ciclului.

2. Factori care influenţează eficienţa

Eficienţa dializei depinde de fluxul sanguin şi de recirculare, aceasta din urmă depinzând de complianţa liniilor. Lungimea totală a sistemului de linii este de aproximativ 2-3 metri. Această parte a sistemului este expusă la presiune venoasă pozitivă în timpul ciclului venos şi la o presiune arterială negativă în timpul ciclului arterial. În timpul ciclului venos, o parte din sângele epurat este împins în ramul arterial al liniei, iar la începutul ciclului arterial acest sânge, împreună cu o cantitate de sânge extrasă din ramul venos, este recirculată. Recircularea reduce eficacitatea cu 6-30%. Este recirculată şi cantitatea de sânge din canulă sau cateter, dar aceasta este foarte mică (< 1ml).

3. Incidente

În principal, incidentele sunt cele observate în dializa convenţională, la două ace: pierdere de sânge prin ruptura liniei sau dezinserţia acului, embolia gazoasă. Un **accident specific** acestei tehnici este intrarea aerului în circuit pe linia venoasă sub detectorul de aer. În timpul ciclului arterial, aerul poate intra în linii şi este pompat în pacient în timpul ciclului venos (de aceea nu este recomandată situarea sediilor de injectare sub detectorul de aer). Majoritatea sistemelor de dializă la un singur ac utilizează un senzor de presiune venoasă pentru aprecierea umplerii vasului de complianţă, dar în acest caz presiunea venoasă nu mai asigură protecţie pentru pierderile de sânge. De aceea, la multe aparate există un sistem de control al timpului unui ciclu, iar dacă ciclul depăşeşte limita stabilită, pompele se opresc şi se închide clampa venoasă. Timpul de reacţie al acestui sistem este de 10-20 secunde, ceea ce înseamnă că se pot pierde 100-200 ml sânge în caz de rupere a liniilor.

4. Abordul vascular

Dializa la un ac este indicată în:

- cazuri acute, în care abordul vascular este realizat printr-un cateter situat într-o venă centrală (cateterele cu dublu lumen fac inutilă folosirea acestei tehnici);
- când abordul vascular este recent instalat şi nu a avut timp să se „matureze";
- când abordul vascular are o suprafaţă care nu permite puncţia la 2 ace.

C. CIRCUITUL SOLUŢIEI DE DIALIZĂ

În prezent, se folosesc tancuri de apă izolate termic (V = 75 litri), care se umplu cu dializat format în cea mai mare parte din substanţe uscate şi apă ultrapură, proces care este absolut automat. Compoziţia soluţiei de dializă poate fi individualizată pentru fiecare pacient. Dializatul este preluat de la extremitate superioară a tancului şi este returnat la extremitatea sa inferioară şi, datorită condiţiilor de igienă a dializei, sistemul operează cu dializat steril. Fluxul sângelui şi al dializatului sunt realizate de o pompă dublă cu un raport Qs:Qd de 1:1.

1. Producerea continuă a soluţiei de dializă

Majoritatea aparatelor de dializă produc soluţie de dializă continuu prin amestecarea apei cu concentrate sub formă solidă sau lichidă. Pentru detectarea eventualelor defecţiuni în funcţionarea acestor instalaţii, ele sunt prevăzute cu monitoare.

2. Încălzirea apei sau a soluţiei de dializă

Soluţia de dializă este încălzită la o temperatură fiziologică de 35-37°C pentru a evita pierderea de energie termică (cu efecte negative asupra pacientului). Pierderea de energie termică prin dializor este de aproximativ 0,063 W (°C ml/min) sau de 375 W la un flux sanguin de 400 ml/min. Influenţele scăderii temperaturii în dializă sunt reducerea clearance-ului dată de scăderea difuzibilităţii, reducerea coagulării şi a activării complementului. Cantitatea de energie necesară încălzirii dializatului depinde de temperatura apei din reţea şi de fluxul dializatului şi poate depăşi 2 kW la un flux al dializatului de 1000 ml/min

şi la o temperatură a apei de 5°C. Majoritatea aparatelor de dializă pot modifica temperatura soluţiei de dializă. Standardele actuale apreciază că temperatura soluţiei de dializă poate varia cu 1°C în cursul unei şedinţe de dializă. În general, pentru controlul temperaturii apei sau soluţiei de dializă se folosesc sisteme feedback. Limitele superioare ale temperaturii sunt de 41-42°C; la temperaturi de > 45°C apare hemoliză şi chiar exitus. Atunci când temperatura soluţiei de dializă depăşeşte limitele stabilite, fluxul dializatului este oprit automat.

3. Eliminarea aerului din apă

Solubilitatea aerului în apă depinde de temperatura acesteia. Dacă apa deja saturată cu aer este încălzită, ea devine suprasaturată. Apa saturată la 5°C conţine aproximativ 25 nml de aer într-un mililitru. La un flux al dializatului de 500 ml/min se elimină 5ml aer/min. Contribuţia aerului din concentrat este neglijabilă (3-5% din fluxul total al soluţiei de dializă). În instalaţia de dializă există un sistem de eliminare a aerului din soluţia de dializă.

4. Formarea şi monitorizarea compoziţiei soluţiei de dializă

Soluţia de dializă se formează în rezervor prin mixarea apei cu concentrat solid sau lichid, pentru aceasta folosindu-se un sistem de pompare cu un raport volumic fix de 1:35. Fluxul soluţiei de dializă a fost stabilit la 500 ml/min, valoare care asigură o dializă eficientă.

Soluţia pentru dializă cu bicarbonat se compune din două concentrate: concentratul de bicarbonat de sodiu şi aşa-numitul concentrat acid, care conţine NaCl, KCl, $CaCl_2$, $MgCl_2$ şi acid acetic (care menţin pH-ul la 7,3). Concentratul acid sau acetat conţine în majoritate clorură de sodiu. Limita de saturare a NaCl este de 5M. Saturarea bicarbonatului de sodiu este dependentă de temperatură. Temperatura de saturare pentru soluţia 1M este de 15°C.

Monitorizarea compoziţiei soluţiei de dializă este necesară pentru a evita perturbările în sistemul de producere şi pentru a evita folosirea unei soluţii hipo- sau hiperosmolare sau cu sisteme tampon în exces sau absente. Conductivitatea unei soluţii ionice nu este linear-dependentă de concentraţie, în timp ce densitatea soluţiei este linear-dependentă (ambii parametri depind de temperatură). În practică se foloseşte **conductivitatea** ca măsură a concentraţiei unei soluţii. Aparatele moderne de dializă deţin instalaţii care compară concentraţia soluţiei de dializă cu limitele de siguranţă.

5. Sistemul de control al ultrafiltrării

Pentru aparatura de dializă la un ac rata de UF se calculează prin formula:

$$UFR = PTM \times UFK$$

UFK este coeficientul de UF (constant), iar PTM este variabilă.

PTM se obţine dintr-un calcul al presiunilor: Psi (sângele la intrare, după pompa arterială), Pso (sângele la ieşire, venos), Pdi (dializatul la intrare) şi Pdo (dializatul la ieşire):

$$PTM = \frac{Psi - Pso}{2} - \frac{Pdi - Pdo}{2}$$

În dializă presiunile sunt măsurate relativ la presiunea atmosferică. Presiunea soluţiei de dializă poate deveni negativă şi atunci al doilea termen al ecuaţiei devine pozitiv.

Pentru dializoarele cu flux crescut este necesar un sistem mai riguros de control al UF.

Pentru realizarea metodei de ultrafiltrare volumetrică este necesară prezenţa **camerelor de bilanţare,** care creează temporar un sistem închis (acestea se mai numesc egalizatoare de flux, pentru că echilibrează fluxul dializatului introdus cu cel al dializatului folosit). Soluţia de dializă circulă din compartimentul dializatului proaspăt spre dializor şi ajunge în compartimentul dializatului folosit, dar volumul acestei camere rămâne nemodificat. Adăugarea unei pompe de ultrafiltrare reduce presiunea în sistemul soluţiei de dializă, creând un gradient de presiune între compartimentul de sânge şi dializat (astfel apare ultrafiltrarea, care are loc până la egalizarea presiunilor). Pentru obţinerea unui flux mai uniform al dializatului sunt necesare două camere de bilanţare. Mărimea acestor camere este esenţială pentru eficienţa dializei.

6. Detectorul de pierdere de sânge

Pierderile de sânge în soluţia de dializă sunt definite ca pierderi de eritrocite, acest fapt fiind posibil prin trecerea lor prin porii membranei de dializă (pentru membranele cu pori mari). Actualii detectori de sânge sunt sensibili la pierderi de 0,35-0,5 ml/min.

7. Dezinfecţia sau sterilizarea liniilor soluţiei de dializă

Sursa principală a contaminării bacteriene a soluţiei de dializă în tehnica dializei la un ac este reprezentată de apă şi, uneori, de concentrat. Soluţia de dializă este un mediu propice proliferării bacteriilor, acestea putând trece în compartimentul sanguin prin membranele cu pori mai mari. Cei mai importanţi produşi ai proliferării bacteriene sunt endotoxinele; unele părţi ale lor sunt active (lipidul A cu greutate moleculară < 2000D) şi pot trece prin porii membranari dacă nu sunt adsorbite la acest nivel. Endotoxinemia produce reacţii pirogene, hipotensiune arterială. La sfârşitul fiecărei şedinţe de dializă sau la sfârşitul zilei liniile soluţiei de dializă sunt spălate cu apă şi dezinfectate chimic sau prin încălzire. Este necesară şi spălarea cu acizi (acid acetic sau citric) deoarece bicarbonatul din soluţie favorizează precipitarea carbonatului de calciu. Dezinfectanţii acizi pot elimina carbonaţii.

a. Dezinfecţia chimică

Iniţierea dezinfecţiei este realizată de un program special care începe doar dacă liniile nu sunt conectate la dializor. Pentru a evita reziduurile de dezinfectant, dializa este permisă numai după un program de spălare completă a circuitului.

Folosirea substanţelor chimice nu este complet lipsită de riscuri: unele substanţe sunt agresive chimic (hipocloritul de sodiu şi acidul peracetic), în timp ce altele au potenţial carcinogenetic (formaldehida). Pentru aceasta se foloseşte un sistem care permite conectarea permanentă între containerul de dezinfecţie şi aparatul de dializă. Sunt descrise diverse programe de dezinfecţie protejate împotriva pătrunderii soluţiei de dezinfecţie în dializor.

b. Dezinfecţia/sterilizarea la cald

Folosirea apei încălzite la 85°C este un procedeu cu mai puţine efecte secundare decât cel chimic.

D. HEMOFILTRAREA (HF) ŞI HEMODIAFILTRAREA (HDF)

1. Aparate pentru HF

Aparatele de HF pentru tratament cronic cuprind acelaşi sistem extracorporeal şi acelaşi sistem de monitorizare ca şi aparatele pentru HD. Circuitul soluţiei de dializă este înlocuit de un sistem de echilibrare şi încălzire a soluţiei de substituţie. Aceasta este administrată pe linia sanguină în amonte de filtru, iar filtratul se produce datorită creşterii presiunii în circuitul sanguin. Această metodă se numeşte **HF cu prediluţie.** Pentru a fi eficientă este necesară administrarea a peste 70 litri de soluţie de substituţie. **HF cu postdiluţie** necesită mai puţină soluţie de substituţie (de obicei 20 litri şi uneori 30 litri). Pentru echilibrarea pierderilor au fost propuse diferite sisteme, dar cel mai utilizat este cel al echilibrării gravimetrice: ultrafiltratul este îndepărtat într-un recipient plasat pe platforma de echilibrare, iar soluţia de substituţie este preluată, cu ajutorul unei pompe, dintr-un recipient plasat la acelaşi nivel şi este introdusă pe linia venoasă. Alte instalaţii au două balanţe separate pentru ultrafiltrat şi soluţia de substituţie. O problemă a acestei metode este plasarea cantităţii totale a soluţiei de substituţie (30 litri) şi preluarea UF la începutul şi sfârşitul şedinţei terapeutice. Un incident obişnuit este dislocarea UF sau a liniei de substituţie.

Echilibrarea volumetrică a lichidelor a fost recent introdusă în practică, ea folosind o cameră de bilanţare asemănătoare celei din HD.

Aparatura pentru HF este dotată cu detector de aer (pe linia de substituţie) şi cu detector pentru pierderile de sânge.

2. Aparatele pentru HDF

HDF se poate realiza folosind un circuit extracorporeal cu un hemofiltru, un hemo-

dializor pentru HD şi un aparat de HD. Printr-o pompă separată se îndepărtează dializatul folosit. Cu ajutorul altei pompe, acest lichid este înlocuit cu o soluţie de substituţie în cantitate egală. Ultrafiltrarea se realizează ca în dializă. Înlocuirea lichidului extras se face cu o pompă volumetrică de infuzie. La majoritatea modulelor de HDF capacitatea de schimb lichidian este limitată la 10 litri.

E. PRODUCEREA DIALIZATULUI STERIL ŞI A SOLUŢIEI DE SUBSTITUŢIE

Dacă membrana dializorului este intactă, bacteriile din soluţia de dializă nu trec în sânge. Defectele membranare din zonele cu PTM pozitivă sunt detectate ca pierderi de sânge şi nu conduc la contaminarea bacteriană a sângelui, în timp ce defectele situate în zonele membranare cu PTM negativă favorizează retrofiltrarea bacteriană ce contaminează sângele. În prezent, datorită tehnologiei moderne de dializă, nu se mai întâlnesc membrane defectuoase (aceste fenomene întâlnindu-se în cazul reutilizării dializoarelor). Riscul contaminării sanguine poate fi evitat prin utilizarea unui dializat steril (ca în HDCAV) sau prin filtrarea sterilă a dializatului (introducerea unui filtru pe linia soluţiei de dializă). Prezenţa acestui filtru nu asigură o dezinfecţie constantă deoarece linia dializatului poate fi contaminată atunci când se conectează sau deconectează dializorul sau în perioadele de absenţă a fluxului.

F. VARIAŢIA PARAMETRILOR TERAPEUTICI

Concentraţia dializatului (Na), rata de UF, fluxul sanguin sau al dializatului pot varia intradialitic pentru a creşte sau a menţine volumul UF, echilibrul electrolitic, eliminarea Na.

1. Variaţia electroliţilor

Concentraţia sodiului, a potasiului şi a calciului din soluţia de dializă influenţează intradialitic presiunea sanguină şi simptomatologia. Unele aparate de dializă au module care realizează profilul individual al Na, K şi bicarbonatului prin adăugarea de NaCl, $NaHCO_3$ şi KCl în dializat, stabilind simultan şi profilul de UF. Pompele şi ultrafiltratul pot fi controlate de un computer care calculează schimburile apei intra-/extracelular, concentraţia plasmatică a sodiului şi balanţa acestuia.

Altă aplicaţie a profilului sodiului este tehnica de dializă, în care se se produc schimburi bi-direcţionale lichidiene intra-/extracelulare prin mari variaţii intermitente ale sodiului din dializat. Scopul este de a creşte transferul prin convecţie intra-extracelular al solviţilor.

Sistemele care formează concentratul sunt protejate astfel încât concentraţia dializatului nu poate scădea sub valorile de bază, excluzând riscul hemolizei printr-un dializat hipoosmolar. Riscul de apariţie a hipernatremiei sau hiperkalemiei poate fi redus prin limitarea vitezei pompei pentru concentrat.

2. Variaţia ratei ultrafiltrării

Pentru evitarea hipotensiunii intradialitice datorate UF se pot folosi modificarea profilelor de UF sau UF intermitentă, combinate cu diverse profile ale sodiului.

La aparatele de dializă care au pompă independentă de UF, profilele acesteia pot fi realizate prin modificarea vitezei pompei.

3. Variaţia fluxului sanguin şi al dializatului

La iniţierea dializei are loc o eliminare rapidă a solviţilor, ceea ce duce la diferenţe osmotice intra-extracelulare. Diferenţele de osmolaritate datorate ureei devin nesemnificative după 30 minute de dializă. Pentru a evita apariţia acestor diferenţe se poate folosi şi variaţia fluxului dializatului.

G. CONTROLUL VOLUMULUI SANGUIN

Pentru cuantificarea modificărilor volumului sanguin se folosesc ca indicatori **eritrocitele** sau **proteinele totale plasmatice.** Exemplu: pentru un Ht_0 măsurat la timpul 0 şi Ht_1 măsurat la momentul 1, modificările volumului sanguin pot fi calculate din formulele:

$$Ht_0 \times V_{s_0} = Ht_1 \times Vs_1$$

$$\frac{Vs_1}{Vs_0} = \frac{Ht_0}{Ht_1}$$

$$\delta V_S = \frac{Vs_0 - Vs_1}{Vs_0} = 1 - \frac{Ht_0}{Ht_1}$$

Există mai multe modalităţi de măsurare a volumului sanguin: prin conductivitate electrică (se măsoară Ht), prin densitate optică (absorbţia optică este o metodă standard pentru măsurarea concentraţiei Hb), prin măsurarea vâscozităţii (vâscozitatea sanguină se modifică odată cu Ht), prin măsurarea densităţii etc.

H. MONITORIZAREA TEMPERATURII SANGUINE ŞI BALANŢA ENERGIEI TERMICE

Stabilitatea presiunii sanguine în dializă depinde de temperatura soluţiei de dializă sau a soluţiei de substituţie (în cazul HF); o soluţie de dializă cu o temperatură mai mică de 34°C produce efecte adverse. Circuitul extracorporeal influenţează intradialitic balanţa energiei termice, dializorul fiind un bun schimbător de căldură. Sângele care iese din dializor se află în echilibru termic cu soluţia de dializă. Balanţa energiei în dializor depinde de diferenţa dintre temperatura sângelui şi cea a dializatului, de fluxul sanguin, de căldura specifică a sângelui şi de densitatea acestuia (balanţa energiei la o diferenţă de temperatură de 1°C la un flux de 400 ml/min este de 25 W). Există şi o pierdere de energie prin linia venoasă (pentru o linie standard de PVC şi la o temperatură a mediului ambiant de 20°C pierderea de energie este de 10 W). Temperatura intradialitică a pacienţilor variază cu circa 1,5- 2°C, iar fluxul energiei cu +/- 80 W.

La aparatele moderne de dializă s-au introdus monitoare pentru măsurarea temperaturii organismului, care permit monitorizarea continuă a balanţei energiei termice şi asigură un control feedback al temperaturii corpului.

I. MONITORIZAREA CONTINUĂ A PARAMETRILOR BIOCHIMICI AI SÂNGELUI ŞI DIALIZATULUI

În prezent se folosesc modele kinetice care permit calcularea echilibrului de masă din modificările intra- şi interdialitice ale diferitelor substanţe ca ureea, creatinina, β-2 microglobulina, sodiul, potasiul etc. Cel mai bun exemplu este cel al kineticii ureei şi a parametrului KT/V care derivă din aceasta, care este folosit ca un parametru de control al calităţii dializei.

Concentraţia sodiului din dializat influenţează stabilitatea cardiovasculară din timpul dializei, astfel încât controlul exact al gradientului sodiului plasmă-dializat este esenţial. Deviaţia standard a laboratorului pentru sodiul seric este de 1,8 mmol/l (aceasta înseamnă că mai mult de 30% din probele de sânge arată o deviaţie de la valoarea de referinţă mai mare de 1,8 mmol/l).

Pentru creşterea acurateţei dializei este necesară măsurarea continuă intradialitică a parametrilor biochimici (aceasta reduce apariţia erorilor şi favorizează obţinerea unor informaţii mai exacte care permit calcularea parametrilor cu importanţă hemodinamică).

S-au introdus filtre pentru mostre de sânge şi electrozi cu senzitivitate ionică pentru măsurarea continuă a ureei şi electroliţilor. Senzorul Nonactin-PVC, folosit pentru măsurarea ureei, este sensibil şi la potasiu. Un dispozitiv comercial BioStat 1000^R (Baxter Healthcare Corp) conţine un program care combină diferitele metode de monitorizare a acestor parametri.

Creatinina este alt marker acceptat, dar puţin folosit, pentru kinetica dializei. KT/V pentru creatinină se poate calcula din scăderea intradialitică a creatininemiei; se mai pot folosi metode enzimatice, absorbţia optică (UV) (în prezent se pot introduce spectrometre pe linia dializatului care pot fi folosite şi ca detectori pentru pierderile de sânge precum şi pentru cuantificarea bilirubinei sau a altor substanţe).

Filtre pentru mostre de sânge sunt folosite şi pentru măsurarea intradialitică a electroliţilor (Na, K, Ca), Ht, pO_2, pCO_2 şi pH. Cu ajutorul programelor computerizate pentru sodiu se poate stabili concentraţia necesară din soluţia de dializă, precum şi profilul acestuia intradialitic. Se mai poate folosi un sistem care măsoară concentraţia electroliţilor în amonte şi în aval de dializor. Diferenţa obţinută, corectată cu rata fluxului dializatului, este egală cu rata de transfer a electroliţilor din sau înspre sânge. Această metodă permite şi calcularea balanţei sodiului plasmatic, iar prin senzori specifici pot fi măsuraţi electroliţii.

J. MONITORIZAREA FUNCŢIONALITĂŢII ABORDULUI VASCULAR

Detectarea precoce a recirculării la nivelul căii de abord vascular sau a insuficienţei sale de funcţionare este foarte importantă pentru prevenirea subdializării pacienţilor. Recircularea sângelui în circuitul extracorporeal scade eficienţa dializei datorită mixării sângelui epurat cu cel neepurat. În cazul fistulelor, recircularea este consecinţa creşterii fluxului sanguin din circuit peste valoarea fluxului fistulei, fapt ce determină scăderea clearance-ului.

Pentru dializa la un ac, recircularea nu poate fi evitată deoarece volumul căii de abord vascular este întotdeauna recirculat. La recirculare contribuie şi recircularea cardio-pulmonară, care apare ca o consecinţă a fistulei arterio-venoase (sângele epurat de la nivelul abordului vascular este amestecat în sistemul cardiopulmonar cu sângele echilibrat tisular şi se reîntoarce la nivelul căii de abord fără a fi echilibrat în continuare).

În cazul cateterului dintr-o venă centrală nu apare fenomenul recirculării cardio-pulmonare. Parametrii sanguini (temperatura, conductivitatea, Ht, densitatea) se modifică temporar în compartimentul venos şi, dacă se înregistrează variaţii ale aceloraşi parametri şi în compartimentul arterial în 10-120 secunde, aceştia pot fi utilizaţi ca markeri ai recirculării. Se mai poate folosi metoda senzorilor termici: dacă temperatura sanguină din linia venoasă este redusă prin administrarea de soluţii saline reci sau prin scăderea temperaturii dializatului, sângele cu temperatură scăzută este detectat în linia arterială dacă există recirculare. În prezent se folosesc dispozitive care scad temperatura dializatului cu 3°C, testându-se astfel existenţa fenomenului de recirculare.

Alte metode de apreciere a recirculării folosesc senzori optici, ultrasunete, măsurarea conductivităţii.

Aprecierea integrităţii căii de abord vascular se face prin măsurarea presiunii venoase (modalitate foarte frecvent folosită în prezent, aparatele de dializă fiind dotate cu monitoare de presiune venoasă). Creşterea sau scăderea presiunii la începutul dializei, când fluxul sanguin este crescut, pot fi folosite ca test al stenozării căii de abord vascular.

VI. ABORDUL VASCULAR ÎN HEMODIALIZĂ

A. STANDARDUL PENTRU ABORDUL VENOS

Toate tipurile de aborduri venoase trebuie să respecte anumite condiţii:

- să asigure un flux sanguin de 200-300 ml/min;
- conectare simplă, rapidă şi repetabilă la rinichiul artificial;
- să nu producă, prin volum prea mare, o întoarcere venoasă care ar putea duce la supraîncărcare cardiacă;
- risc minim de complicaţii (ruptură, hemoragie, tromboză, infecţii, dilataţie anevrismală);
- să nu producă ischemia periferică sau a ţesuturilor învecinate;
- să nu împiedice activitatea zilnică, obişnuită a pacientului.

B. TIPURI DE ACCES VASCULAR

Abordul vascular poate fi **temporar** (pentru IRA, intoxicaţii acute, pentru IRC până la realizarea abordului permanent) sau **permanent** (pentru HD cronică a bolnavilor cu IRC).

C. TIPURI DE ACCESE VASCULARE TEMPORARE

1. Cateterizarea unei vene centrale: femurală, subclavie sau jugulară

Cateterele au formă de Y: braţul lung este introdus în venă, iar cele două braţe scurte

sunt ataşate la linia arterială, respectiv venoasă, a circuitului extracorporeal. Toate cateterele venoase pot da complicaţii: infecţii, tromboze, sângerare prin ieşirea accidentală a cateterului.

a. **Cateterizarea venei femurale** (introducerea prin tehnica Seldinger a unui cateter special, cu dublu lumen, tip Shaldon) este metoda cea mai folosită datorită uşurinţei tehnicii şi datorită complicaţiilor rare. Se preferă la bolnavii cu EPA, care nu suportă decubitul sau la cei cu afecţiuni respiratorii. **Complicaţii specifice**: puncţionarea accidentală a arterei femurale, fistulă arterio-venoasă traumatică.

b. **Cateterizarea venei subclavii** este mai dificilă, necesitând personal antrenat, specializat şi se poate însoţi de **complicaţii:**

- perforarea accidentală a venei cave superioare sau a atriului drept, cu tamponadă pericardică fatală;
- pneumotorax în timpul inserţiei cateterului;
- tromboza şi stenoza venei subclavii, cu alterarea întoarcerii venoase în membrul superior respectiv;
- puncţia accidentală a arterei subclavii, cu apariţia hemotoraxului.

c. **Cateterizarea venei jugulare interne** se însoţeşte de riscuri mai mici decât în cazul venei subclavii.

La toate cateterizările venoase centrale există anumite **riscuri potenţiale**:

- AVC prin embolizare „paradoxală" cu origine în trombuşi de la nivelul cateterului - poate apărea în cazul unui bolnav cu foramen ovale nediagnosticat;
- heparinizarea permanentă interdialitică a cateterului creşte riscul de hemoragii;
- toate cateterele au sisteme de clampare care, deschise accidental, dau hemoragii masive; de aceea, toate cateterele, în afara închiderii prin sistemul de clampare, trebuie să aibă capace speciale cu înşurubare;
- folosirea cateterului şi pentru tratamente interdialitice creşte riscul de infecţie.

Cu o îngrijire adecvată, un cateter venos poate fi menţinut până la 2 luni de zile; în cazul apariţiei unei complicaţii (infecţie, tromboză, hemoragie) trebuie extras şi pacientului trebuie să i se asigure altă cale de abord vascular.

2. **Shunt-ul arterio-venos extern** (shunt-ul Quinton-Scribner) - este o anastomoză chirurgicală care realizează un scurtcircuit arteriovenos cu ajutorul a 2 canule din silastic, una introdusă într-o arteră, cealaltă într-o venă; conectarea lor se face la exterior cu ajutorul unei piese de legătură (conectorul, „călăreţul"). La fiecare hemodializă, în condiţii de sterilitate, conectorul se scoate (după clamparea celor 2 canule) şi ansa arterială se conectează la linia arterială a circuitului extracorporeal, iar ansa venoasă la linia venoasă. Shunt-ul arterio-venos extern are avantajul unui debit sanguin mare şi este adesea utilizat în IRA; poate fi folosit o perioadă mai lungă decât cateterele (luni sau chiar ani la bolnavii cu IRC cărora nu li se poate efectua alt tip de abord vascular); la nevoie, dacă bolnavul considerat iniţial a avea IRA, evoluează de fapt cu IRC, se poate transforma shunt-ul extern de la membrul superior într-o fistulă arteriovenoasă. Durata medie de utilizare a unui shunt extern este 6-12 luni.

Shunt-ul extern se poate efectua la membrele inferioare (pentru prezervarea venelor membrelor superioare), între artera şi vena femurală sau vena safenă şi artera tibială posterioară sau la membrele superioare, între artera radială şi vena cefalică.

Complicaţii:

- dezinserţia uneia din anse cu hemoragie;
- infecţie, tromboză;
- insuficienţă venoasă cronică a membrelor inferioare;
- distrucţia vaselor implicate.

D. ABORDUL VASCULAR PERMANENT pentru hemodializă constă în **fistula arteriovenoasă** efectuată cu material endogen sau protetic. Fistula arteriovenoasă constă în anastomozarea pe cale chirurgicală, termino-terminală, latero-laterală sau latero-terminală între o venă şi o arteră; o parte din sângele arterial este deviat cu presiune prin venă

pe care, în timp, o dilată („arterializarea" venei), iar pereţii ei (cu structură mai laxă decât ai arterei) se îngroaşă; fistula necesită pentru maturare minim 3 săptămâni, după care poate fi utilizată pentru hemodializă.

La fiecare hemodializă, fistula se puncţionează cu 2 ace speciale (cu un anumit calibru) prin care se face conectarea bolnavului la circuitul extracorporeal. Pentru început se preferă folosirea vaselor proprii ale bolnavului şi numai în caz de eşec (diabet, ateroscleroză) se folosesc grefe. În alegerea sediului unei fistule se preferă membrul superior datorită riscului mai mic de infecţie şi a incidenţei mai mici a sindromului de furt arterial decât la membrul inferior.

1. Cea mai folosită este **fistula Cimino Brescia**, realizată la antebraţ între vena cefalică şi artera radială. Vena safenă de la membrul inferior trebuie păstrată pentru o posibilă reconstrucţie arterială coronariană sau pentru reconstrucţie periferică arterială; vena safenă poate dezvolta mai frecvent stenoze şi anevrisme. La membrul superior se preferă mâna nondominantă.

Fistulele a-v endogene se pot realiza prin anastomoză între:
- artera radială - vena cefalică (Cimino-Brescia);
- artera ulnară - vena bazilică;
- artera brahială - vena cefalică/brahială;
- artera femurală - vena safenă.

În cazul fistulei Cimino-Brescia, se preferă anastomoză veno-arterială termino-laterală pentru a minimaliza incidenţa sindromului de furt arterial şi hipertensiune venoasă distală.

Când anatomia venoasă a membrului superior împiedică realizarea unei fistule arterio-venoase funcţionale, un segment al venei safene poate fi folosit ca **autografă**, fiind introdus între o arteră şi o venă a membrului superior. Această metodă poate fi folosită la bolnavii alergici la materialele sintetice folosite pentru grefele vasculare.

2. La bolnavii la care nu se poate realiza o fistulă arterio-venoasă endogenă, se folosesc **grefele venoase**. Cel mai folosit material este PTFE (poli-tetra-fluor-etilen) = **GORE-TEX**; alte materiale, mai puţin folosite, sunt carotidă de bou tratată cu alcool şi aldehidă, vene ombilicale umane, dar acestea prezintă risc mai mare de infecţie şi stenoză la locul anastomozei venoase. Grefele au formă de ansă (de „U"). Pentru primul abord vascular se preferă poziţionarea distală la membrele superioare; grefa este plasată pe faţa ventrală a antebraţului folosind artera brahială şi vena cefalică sau bazilică. Dacă pacientul a avut la nivelul antebraţului fistulă infectată sau trombozată se poate aştepta vindecarea. Se mai pot folosi: vena axilară, vena subclavie sau vena jugulară internă (în poziţia sa subclaviculară).

3. Ca o ultimă resursă, la bolnavii cu multiple eşecuri în efectuarea unui abord vascular, se pot implanta **grefe la membrul inferior**: între artera femurală superficială sau artera poplitee şi vena safenă sau vena femurală. Grefele la membrul inferior trebuie evitate la bolnavii cu diabet zaharat sau vascularizaţie periferică compromisă.

Grefele nu vor fi folosite minim 3 săptămâni după implantare pentru a permite ţesuturilor vecine să se ancoreze ferm, prevenind astfel riscul de hematom perigrefă.

4. Detalii pre şi postoperatorii

a. Preoperator:
- preferabil ca sediul iniţial al fistulei să fie porţiunea distală a membrului superior nedominant;
- se evită puncţia venoasă şi cateterizarea la membrul superior la care se va face fistula;
- dacă se planifică o fistulă Cimino-Brescia, vena cefalică trebuie evaluată prin aplicarea unui garou şi observarea sediului şi a mărimii; fluxul arterei ulnare sau radiale trebuie confirmat prin testul Allen;
- la bolnavii cu cateter subclavicular, riscul de stenoză asimptomatică a venei subclavii este de 40%; preoperator se indică venografia (stenoza venei subclaviculare poate determina flux scăzut la nivelul fistulei, cu hipertensiune venoasă şi tromboză); la bolnavii cu cateter pe vena jugulară internă nu e necesară venogramă preoperatorie întrucât riscul de stenoză a venei subclavii este mult mai mic.

b. Postoperator:

- fistula nu trebuie folosită câteva săptămâni până la maturare; procesul de maturare poate fi grăbit prin aplicarea intermitentă a unui garou;
- unele grefe pot determina extravazare perigrefă de ser timp de 24-48 ore postoperator, cu edem al braţului. Fistulele endogene au rată mai mare de nefuncţionare în special imediat postoperator; odată maturate durata de supravieţuire este mai mare (4-7 ani), iar riscul complicaţiilor este mai mic decât în cazul grefelor.

5. Complicaţii

a. Tromboza fistulei poate apare postoperator precoce sau tardiv.

(1) Cauze:

- erori de tehnică chirurgicală;
- presiuni externe pe fistulă (mai frecvent în timpul somnului sau postdializă);
- deshidratare;
- hipotensiune arterială;
- hipovolemie;
- stare de hipercoagulabilitate (apărută frecvent postoperator);
- stenoza fistulei.

Cea mai frecventă cauză de tromboză tardivă este **stenoza traiectului venos în proximitatea anastomozei**, stenoză secundară hiperplaziei fibroase neointimale datorită fluxului arterial puternic.

(2) Tratament

- Trombectomie chirurgicală (cât mai repede).
- Liza trombusului prin trombolitice administrate local prin cateter percutan. După trombectomie se reface chirurgical fistula; în cazul prezenţei unui fragment stenotic, fistula se poate reface prin folosirea unui „patch" dintr-o venă nativă sau proteză. După tromboliza medicamentoasă se face fistulogramă, care evidenţiază cauza (ATS, stenoză); ulterior se impune tratament chirurgical de refacere a fistulei.

b. Anevrisme şi pseudoanevrisme

(1) Anevrismele apar de obicei la locul de anastomoză sau la nivelul venei unde peretele este subţiat de multiplele puncţionări ale fistulei; staza sângelui la nivelul anevrismului predispune la tromboză, infecţie. **Tratament:** excizie chirurgicală.

(2) Pseudoanevrismele apar în fistulele protetice datorită unor defecte de puncţionare.

c. Ischemia

(1) Sindromul de furt arterial, uneori cu insuficienţa arterială manifestă a mâinii, apare datorită devierii sângelui la nivelul fistulei cu şuntarea circulaţiei periferice. Este mai frecventă la diabetici.

Clinic: mâna este rece, uneori dureroasă.

Tratament: corecţie chirurgicală: ligatura arterei radiale distal de fistulă sau procedee de revascularizare.

(2) Hipertensiunea venoasă la nivelul mâinii - poate apare secundar ocluziei sau stenozei unei vene proximale (evidenţiabilă angiografic): de exemplu, tromboză de venă axilară sau stenoză de venă subclavie după un cateter în vena subclavie.

Tratament chirurgical - angioplastie sau by-pass; este adesea ineficace, fiind necesară efectuarea unui alt abord vascular.

d. Insuficienţa cardiacă congestivă

Apare în cazul fistulelor mult mărite în volum, cu flux crescut (20-50% din debitul cardiac) şi cu creşterea întoarcerii venoase, ceea ce duce la creşterea presarcinii.

Tratament: chirurgical - ligatura fistulei, interpoziţionarea unui segment sintetic, crearea altei fistule; la nevoie - trecerea într-un alt procedeu de epurare extrarenală - dializă peritoneală.

e. Infecţia

Este mai frecventă în protezele vasculare. Germenii cel mai frecvent incriminaţi sunt:

stafilococul auriu, stafilococul epidermidis, alţi coci Gram (+); germeni Gram (-). Germenii sunt inoculaţi în timpul puncţionării fistulei. **Factorii de risc**: hematomul perigrefă, anevrisme complicate cu tromboză, postoperator după trombectomie, operaţie de reconstrucţie a fistulei, tratamente imunosupresive.

Clinic, infectarea grefei se poate manifesta prin durere, edem, eritem sau colecţie la nivelul fistulei. Hemoculturile sunt (+). În prezenţa semnelor de sepsis, dacă s-au exclus orice alte sedii de infecţie, grefa trebuie îndepărtată şi este necesar tratament antibiotic timp de 4-6 săptămâni. Bacteriemia, având ca punct de plecare o fistulă infectată, poate produce complicaţii severe: embolii septice pulmonare, abcese miocardice, endocardite, empiem, meningite, osteomielite, artrite septice.

VII. ALTE TEHNICI DE EPURARE EXTRACORPOREALĂ

A. HEMOFILTRAREA (HF)

1. Definiţie

HF constă în ultrafiltrarea sângelui, sub o presiune hidrostatică crescută, de-a lungul unei membrane semipermeabile cu o permeabilitate pentru lichide foarte crescută în absenţa soluţiei de dializă. Substanţele dizolvate în sânge (solviţii) sunt îndepărtaţi prin convecţie, proces ce imită ultrafiltrarea din glomerulul renal. Cantitatea de substanţe care trec membrana de HF depinde de:

- mărimea porilor;
- numărul porilor;
- concentraţia sanguină a solviţilor;
- mărimea solviţilor;
- presiunea transmembranară.

	Hemofiltru	Rinichi uman
Suprafaţa membranei (m^2)	0,5-1,5	1,5
Număr de fibre/capilare	4000-12000	5×10^6
PTM (mmHg)	200-500	50
Rata maximă a fluxului sanguin	200-400	1200
Fracţie de filtrare	0,35-0,50	0,2

Hemofiltrul primeşte un flux de sânge mai mic decât rinichiul uman şi de aceea necesită gradiente presionale mai mari pentru a obţine acelaşi flux al filtratului ca în rinichiul normal.

2. Principii fizicochimice

Fluxul ultrafiltratului reprezintă volumul ultrafiltratului raportat la unitatea de suprafaţă a membranei. Cantitatea de solvit epurată poate fi calculată prin produsul: fluxul filtratului x concentraţia solvitului în ultrafiltrat x coeficientul de selecţie (sieving - So); So este cuprins între 0 şi 1; la So=0 substanţele nu trec prin membrană, la So=1 nu există nici o restricţie a trecerii lor prin membrană.

În HF, **rata fluxului ultrafiltratului** depinde de următorii parametri:

- permeabilitatea hidrostatică a membranei;
- presiunea transmembranară (PTM);
- rata fluxului sanguin;
- caracteristicile de construcţie ale circuitului extracorporeal;
- concentraţia proteinelor sanguine;
- nivelul hematocritului.

Concentraţia proteinelor sanguine ca factor determinant al UF este importantă pentru anumite membrane capabile să adsoarbă proteine (pe suprafaţa membranei se formează, în cursul HF, o peliculă de proteine care pătrund prin porii membranei; membrana

respectivă este nereutilizabilă). Pe măsură ce UF se produce, concentraţia proteinelor sanguine creşte; capacitatea de adsorbţie a unor membrane face ca o cantitate de proteine să se ataşeze acestora, formând un al 2-lea strat care, prin capacitatea sa osmotică mare, crează o presiune osmotică ce se opune presiunii hidrostatice şi poate astfel reduce procesul de UF; acest proces se numeşte „polarizarea concentraţiei".

În **HF cu postdiluţie**, înlocuirea ultrafiltratului se face după ce a avut loc procesul de hemofiltrare.

Clearance-ul moleculelor medii în cadrul proceselor de UF este mai mare decât în HD datorită procesului de convecţie, care epurează mai bine aceste substanţe decât cel de difuziune (din HD cu membrane clasice), dar şi dimensiunilor mai mari ale porilor membranei.

HF cu prediluţie semnifică administrarea i.v. a unei soluţii electrolitice asemănătoare celei folosite în hemodializa clasică, înainte de a avea loc hemofiltrarea; prediluţia asigură o „spălare" a eritrocitelor şi o mai bună convecţie a solviţilor. Este o metodă mai rar folosită decât postdiluţia.

Creşterea coeficientului de selecţie face ca clearance-ul să depindă de distribuţia solviţilor. Solviţii cu coeficient de selecţie apropiat de 1 (cum sunt ureea şi creatinina) sunt îndepărtaţi mai eficient în HF cu prediluţie decât prin cea cu postdiluţie.

3. Echipamentul HF

Membranele pentru HF sunt alese în funcţie de porozitatea lor şi de rezistenţa la presiuni mari transmembranare (în HD sunt necesare membrane subţiri pentru a creşte procesul de difuziune).

Caracteristicile membranelor ideale:

- compatibilitate bună cu sângele;
- flux plasmatic crescut;
- impermeabilitate pentru proteinele sanguine.

Membranele pentru HF sunt membrane asimetrice, formate dintr-un strat de „suport" şi un strat „filtrant" (primul asigură stabilitatea mecanică a membranei, cel deal doilea permeabilitatea acesteia). Membranele sunt confecţionate din poliamide, polisulfone, poliacrilonitril, policarbonat, acetat de celuloză, polimetilmetacrilat. Cu excepţia celor din poliacrilonitril care sunt membrane în plăci, celelalte sunt hemofiltre capilare.

4. Aparatura şi echipamentul HF seamănă cu cele ale HD, cu absenţa compărtimentului soluţiei de dializă şi adăugarea sistemului de administrare a soluţiei de substituţie care monitorizează rata ultrafiltratului. Soluţiile de substituţie trebuie să fie sterile şi apirogene.

5. Soluţii de substituţie (în varianta cu postdiluţie)

În timpul HF se pierd 30-40 litri de lichid extracelular extras prin UF care trebuie înlocuit cu soluţii a căror compoziţie să fie cât mai apropiată de cea a lichidului extracelular normal.

6. Eficienţa HF depinde de volumul de lichid filtrat (eficienţa HD depinde de timpul de dializă). Volumul de ultrafiltrat necesar pentru a asigura eficienţa epurării unei molecule cu GM mică (ureea), se calculează după formula:

$V_{1/2}$ = 0,47 x greutate corporală - 0,03

unde $V_{1/2}$ este volumul de lichid necesar pentru a reduce nivelul seric la jumătate.

7. Indicaţiile HF

- IRA;
- IRC;
- insuficienţă cardiacă globală rezistentă la tonicardiace şi diuretice cu EPA repetate;
- intoxicaţii exogene;
- coma hepatică.

Din motive economice este mai puţin folosită decât HD.

8. Efectul HF asupra sistemului cardiovascular

Reacţia sistemului cardiovascular este mult mai fiziologică decât în HD. Accidentele de hipotensiune arterială apar mai rar decât în HD; de HF pot beneficia atât hipertensivii volum-dependenţi, cât şi cei renin-dependenţi.

9. HF în nefropatia diabetică

Diabeticii uremici trataţi prin HF evoluează mai bine decât cei trataţi prin HD/PD; frecvenţa HTA este mai mică, iar evoluţia retinopatiei proliferative este mai lentă (în HD/PD dezvoltarea retinopatiei proliferative este legată de folosirea heparinei, frecvenţa crescută a HTA, fluctuaţiile TA). HF este considerată la fel de eficientă ca şi CAPD.

10. HF şi amiloidoza

HF are un clearance mai bun pentru β2 microglobulina implicată în apariţia amiloidozei la bolnavii hemodializaţi de mult timp. Incidenţa amiloidozei este mai mică la bolnavii trataţi prin HF decât la cei trataţi prin HD.

B. HEMODIAFILTRAREA (HDF)

HDF combină HD (în care transportul substanţelor are loc în principal prin difuziune) şi HF (transport prin convecţie): astfel se asigură o bună epurare a moleculelor mici prin difuziune, dar şi a moleculelor medii prin convecţie. Se folosesc membrane cu permeabilitate crescută (hemofiltre), cu dializat şi echipamente standard de HD.

C. HEMOFILTRAREA CONTINUĂ ARTERIOVENOASĂ (HCAV)

1. Definiţie

HCAV reprezintă o variantă a HF în care procesul de UF este amplificat prin folosirea presiunii arteriale a pacientului.

2. Principii

Circuitul extracorporeal nu este prevăzut cu pompă de sânge. Un hemofiltru cu rezistenţă joasă separă linia arterială de cea venoasă şi asigură producerea unui filtrat lipsit de proteine care este colectat într-o pungă ataşată carcasei hemofiltrului. Lichidul de substituţie se administrează pe linia arterială (prediluţie) sau pe cea venoasă (postdiluţie - mai frecvent folosită).

Rata UF în HCAV este direct proporţională cu rata fluxului plasmatic şi invers proporţională cu PTM.

a. Rata fluxului plasmatic variază direct proporţional cu presiunea arterială medie şi invers proporţional cu rezistenţa totală în circuitul extracorpreal.

b. PTM variază direct proporţional atât cu rata fluxului plasmatic, cât şi cu rezistenţa la curgere în circuitul extracorporeal. Spre deosebire de un circuit prevăzut cu pompe în care PTM şi rata fluxului plasmatic pot fi reglate, în HCAV obţinerea unei cantităţi optime de ultrafiltrat se face fie prin scăderea rezistenţei la curgere pentru a creşte fluxul plasmatic, fie prin creşterea rezistenţei la flux pentru a obţine o PTM mai mare.

PTM depinde şi de presiunea oncotică generată în filtru. Pe măsură ce se formează ultrafiltratul fără proteine, concentraţia proteinelor plasmatice creşte, ceea ce determină creşterea presiunii osmotice care ajunge în final la o valoare egală cu presiunea hidrostatică; în acest moment UF încetează (constituie unul din avantajele HCAV - ultrafiltrare autolimitată

PTM poate fi crescută amplificând presiunea negativă din compartimentul ultrafiltratului prin coborârea pungii de colectare.

Scăderea accidentală a UF în timpul HCAV poate fi determinată de scăderea presiunii arteriale, de coagularea sângelui în circuitul extracorporeal sau de înnodarea accidentală a liniilor circuitului. O rată scăzută de UF de la începutul HCAV în prezenţa unei presiuni arteriale medii adecvate (> 70 mmHg) poate fi determinată fie de un acces vascular cu diametru intern prea mic, fie de o rezistenţă crescută la nivelul filtrului.

c. Accesul vascular în HCAV este reprezentat de shunt-ul Q-S la membrele inferioare sau cateterele venoase centrale; acestea îndeplinesc condiţia unui diametru maxim care să producă o rezistenţă la flux minimă. În variantele cu pompe ale HCAV (HCVV sau HDCVV) se poate folosi orice acces vascular care asigură un flux de 100-300 ml/minut.

d. Filtrele folosite în HCAV au permeabilitate crescută pentru apă, rezistenţă scăzută la flux şi tendinţă mică la coagulare; sunt de obicei din fibre capilare. HCVV şi HDCVV, (procedee ce folosesc pompe) se pot efectua cu filtrele obişnuite pentru HD.

e. Tubulatura circuitului extracorporeal are o lungime mai mică decât a celei folosite pentru HD pentru a reduce rezistenţa la fluxul sanguin.

f. Soluţiile de substituţie

Administrarea soluţiilor de substituţie se face continuu în timpul procedurii; volumul variază între 10-20 litri/zi, iar compoziţia este menită să normalizeze balanţele serice HE şi AB. O variantă frecvent utilizată administrează alternativ cantităţi egale din următoarele soluţii:

- soluţie salină izotonă în care se adaugă 20 ml gluconat de calciu (2 fiole);
- soluţie salină N/2 + 50 mEq $NaHCO_3$;

Dacă bolnavul nu are hiperkalemie se poate adăuga K (3-4 mEq/l) pentru a menţine normokalemia. În condiţiile nutriţiei parenterale se impun monitorizarea şi corectarea promptă a nivelelor Mg şi fosforului în ser.

g. Dializatul este necesar în HDCAV sau HDCVV. Se pot folosi soluţii de DP cu o rată de 1 litru/oră; în soluţia standard de DP se adaugă, la nevoie, 3-4 mEq/l de K pentru a preveni hipopotasemia. În cazurile cu acidoză metabolică se folosesc soluţii de hemodializă cu bicarbonat.

h. Anticoagularea continuă se poate face cu:

- **heparină:** doza de încărcare 1000-2000 UI, doza de întreţinere 5-10 UI/kg/h. La aceste doze se obţine o bună anticoagulare a filtrului, cu evitarea anticoagulării sistemice a pacientului şi deci cu riscuri hemoragice mai mici; poate fi rapid neutralizată prin protamină; **dezavantaj:** cinetică variabilă de la bolnav la bolnav, risc de trombocitopenie.
- **heparinizare regională**: doza de încărcare 1000-2000 UI, doza de întreţinere 5-20 UI/kg/h pe linia arterială + protamină 10-20 mg/h pe linia venoasă; riscul de complicaţii hemoragice este mai mic;
- **heparine cu GM mică** (4000-7000 daltoni): doza de încărcare 40 mg, doza de întreţinere 10-40 mg/h; **avantaje:** risc hemoragic mai mic, timp de înjumătăţire mai lung; **dezavantaje:** neutralizare incompletă cu protamină, testele de monitorizare (dozarea activităţii anti factor X) nu sunt disponibile în masă;
- **citrat** - se administrează numai în HDCAV sau HDCVV datorită riscului de a induce alcaloză şi hipernatremie, necesitând dializat cu Na scăzut şi fără alcaline; **doza:** citrat trisodic 4% 100-180 ml/h; în timpul tratamentului trebuie monitorizate EAB şi Ca ionic plasmatic; **dezavantaje:** risc de aritmii prin hipocalcemie sau prin alcaloză metabolică;
- **prostaciclina** 4-8 ng/kg/minut; **avantaje:** risc hemoragic mai mic, protejează foarte bine filtrul contra trombozei; **dezavantaje:** acţiunea antiagregantă plachetară durează încă 2 ore de la ultima administrare; monitorizarea este dificilă; risc crescut de hipotensiune (direct proporţional cu doza);
- **nafamostat mesilat** (inhibitor al unei proteaze serice care poate inhiba trombina, factorul Xa şi XIIa); **doza:** 0,1 mg/kg/h; se monitorizează prin timpul de coagulare care trebuie să fie 150 sec; disponibilitate limitată;
- abţinerea de la orice anticoagulant şi **administrarea de pulsuri de soluţie salină**; se aplică la bolnavi cu risc hemoragic crescut, cu trombopenie (<100.000/mm^3).

3. Alte variante

a. UF continuă lentă este utilă pentru bolnavii cu instabilitate cardiovasculară care nu tolerează extragerea rapidă a unei cantităţi crescute de lichid.

b. HCAV cu sucţiune foloseşte o pompă ce crează o presiune negativă la nivelul pungii ultrafiltratului, crescându-se astfel rata de filtrare; **dezavantaje:** risc foarte mare de hemoconcentrare (se previne prin efectuarea diluţiei înaintea UF); pierderea capacităţii de extragere „autolimitativă" a lichidului prin presiunea arterială proprie (necesită monitorizarea presiunii arteriale).

c. Prediluţia are avantajul că ureea plasmatică este diluată şi astfel este stimulat transferul ureei din eritrocite în plasmă, ceea ce creşte cantitatea de uree disponibilă epurării la nivelul membranei. Se poate asocia cu **sucţiune,** cu avantajul creşterii clearance-ului ureei şi a permeabilităţii filtrului (prin diluţia prefiltru a Ht, factorilor de coagulare şi trombocitelor); **dezavantaje:** cost crescut.

d. HDCAV este o variantă a HCAV combinată cu infuzie continuă de soluţie de dializă. **Avantaj:** creşterea clearance-ului solviţilor (este util în special în unele intoxicaţii); **dezavantaje:** filtrarea în sens invers (din dializat către sânge) a unor substanţe, de exemplu glucoza, de care trebuie să se ţină seama în stabilirea necesităţilor nutritive şi de insulină ale bolnavului.

e. HCVV

Nu necesită abord arterial; circuitul extracorporeal este prevăzut cu pompe de sânge (realizând flux sanguin >150 ml/minut), detectoare de aer şi monitoare ale presiunii venoase şi arteriale; **avantaje:** înlăturarea complicaţiilor abordului arterial, flux sanguin mare.

f. HDCVV - ca mai sus, cu adăugarea compartimentului soluţiei de dializă, ceea ce are avantajul creşterii clearance-ului solviţilor.

4. Prescrierea în practică

Stabilirea cantităţii de uree ce trebuie epurată în 24 ore pentru a menţine (în IRA/IRC) o uree sanguină <100 mg/dl se face calculând azotul ureic şi clearance-ul de uree.

Azotul ureic = proteine din dietă (g/zi)/6,25 - azot nonureic.

Fiecare 6,25 g de proteine conţin 1 g de azot. Azotul nonureic produs zilnic în organism = 31 mg/kg x G uscată.

Clearance-ul minim de uree poate fi calculat:

Cl uree(l/zi) = azot ureic (mg/zi)/uree sanguină (mg/l).

Durata tratamentului şi clearance-ul ureei în diferitele tehnici de epurare extrarenală sunt:

Tehnică	Prescriere	Clearance-ul ureei		
		ml/min	l/zi	l/săptămână
Hemodializă				
(Cl uree=200ml/min)	3 x 4 h/săptămână	14,3	21	144
	7 x 4 h/săptămână	33,3	48	336
Dializă peritoneală	2 l/h	16,7	24	168
HCAV	14 l/h	6,9	10	70
HCAV cu sucţiune şi cu prediluţie	24 l/h	9,7	14	98
HDCAV (3 l/zi filtrat net)	1-2 l/h dializat infuzat	19-35	27-51	189-357
HCVV	1-2 l/h	17-33	24-48	168-336
HDCVV (3 l/zi filtrat net)	1-2 l/h dializat infuzat	19-35	27-51	189-357

5. Cinetica medicamentelor în HCAV

Calcularea cantităţii de medicament epurată (pierdută) prin HCAV şi ajustarea dozelor trebuie să ţină seama de 4 factori: GM a medicamentului, legarea de proteine, volumul de distribuţie şi clearance-ul endogen al medicamentului.

Trebuie cunoscută şi cantitatea de ultrafiltrat deoarece cantitatea de medicament pierdută în 10 litri de ultrafiltrat nu este egală cu cea pierdută în 50 litri.

a. GM

Majoritatea medicamentelor au GM mică (5 →10.000 daltoni), ceea ce determină epurarea lor prin HCAV. Excepţie fac proteinele combinate genetic (eritropoietină, antagonişti ai receptorilor citokinelor), care au GM de câteva mii de daltoni şi care nu trec prin hemofiltru. Vancomicina (GM 1400 daltoni), considerată clasic nedializabilă, poate fi uşor îndepăratată prin HF. Chiar şi o parte din moleculele cu GM mare pot trece hemofiltrul în HCAV datorită fluxurilor sanguine relativ mici din această procedură.

b. Legarea de proteine

Majoritatea proteinelor de care se leagă medicamentele au GM > 10.000 daltoni (limita pentru majoritatea hemofiltrelor); de aceea procentul de medicament legat de proteine

nu trece hemofiltrul. Cantitatea de medicament epurată prin HCAV poate fi apreciată prin **„coeficientul de selecţie"** al medicamentului, care reprezintă raportul între concentraţia ultrafiltrată şi cea plasmatică (reprezintă de fapt fracţia nelegată de proteine). Cantitatea de medicament ultrafiltrată poate fi calculată prin produsul:

(concentraţia plasmatică x coeficientul de selecţie) x cantitatea totală de ultrafiltrat.

Lista următoare prezintă coeficientul de selecţie al unor medicamente:

- amikacină	0,88	- gentamicină	0,81
- amfotericină	0,40	- imipenem	0,80
- ampicilină	0,69	- metronidazol	0,86
- cefoperazonă	0,27	- moxalactam	0,44
- cefotaximă	0,51	- nafcilină	0,45
- ceftazidimă	0,70	- oxacilină	0,02
- ceftriaxonă	0,73	- fenitoin	0,45
- cefuroximă	0,86	- procainamidă	0,86
- clindamicin	0,98	- ranetidină	0,74
- digoxin	0,96	- streptomicină	0,30
- eritromicină	0,37	- teofilină	0,85
- tobramicină	0,78	- vancomicină	0,76

c. Volumul de distribuţie

Medicamentele cu volum mare de distribuţie sunt slab îndepărtate prin HCAV. Exemplu: digoxinul se leagă puţin de proteine şi are un coeficient de selecţie de 0,9, dar epurarea sa prin HCAV este minimă pentru că volumul său de distribuţie este de 5 l/kg (350 litri la un bolnav de 70 kg) şi deci ar trebui aproximativ 245 litri de ultrafiltrat pentru a-i reduce concentraţia la jumătate; ori, metabolizarea sa hepatică este mult mai rapidă decât orice tehnică de purificare a sângelui.

d. Clearance-ul endogen al medicamentului

Medicamentele cu clearance extrarenal rapid sunt slab epurate prin orice tehnici de epurare renală.

5. Complicaţiile HCAV şi ale tehnicilor înrudite

a. Datorate tehnicii folosite:

- hemoragii - prin supradozaj de anticoagulante;
- hipotensiune sau supraîncărcare volemică prin UF exagerată, respectiv insuficientă;
- hiponatremie - prin folosirea unui dializat cu Na scăzut (132 mEq/l), asociat cu nutriţie parenterală hiposodată;
- hiperglicemie - prin folosirea unui dializat cu concentraţie mare de glucoză;
- hiperlactatemie sau acidoză metabolică la bolnavii ce nu pot metaboliza cantităţi mari de lactat sau acetat;
- hipotermie - când se extrag rapid cantităţi mari de ultrafiltrat.

b. Datorate circuitului extracorporeal

- deconectarea accidentală a tubulaturii de accesul vascular sau de hemofiltru;
- embolia gazoasă - în cazul tehnicilor cu pompe (HDCVV, HCVV);
- ruptura filtrului, cu pierderi de sânge.

c. Ale abordului vascular - vezi capitolul „Abordul vascular".

6. Indicaţiile HCAV

- **IRA** la adult;
- **IRC** la adult;
- **uremia** la copiii cu contraindicaţii pentru CAPD;
- **insuficienţa cardiacă congestivă** rezistentă la terapia convenţională; HCAV sau HCVV efectuate de 1-2 ori/lună pot fi o soluţie de aşteptare a transplantului cardiac.
- **coma hepatică** - rezultate bune doar când se asociază HCAV cu plasmafereza.

• **intoxicaţii cu medicamente** care ar produce rebound dacă s-ar extrage prea rapid prin alte tehnici (litiu, D-acetil procainamida).

• **acidoza lactică** - se foloseşte HCAV cu administrarea de soluţii de substituţie cu concentraţii crescute de bicarbonat;

• **tulburările electrolitice**.

• **hipertermia** - tubulatura extracorporeală se plasează în apă rece; soluţiile de substituţie pot fi răcite.

7. Avantajele HCAV în comparaţie cu HD clasică

- ultrafiltrare autolimitativă;
- ultrafiltrare continuă, lentă (neagresivă), bine tolerată, chiar în cazul unor cantităţi mari de ultrafiltrat;
- posibilitatea administrării unui suport nutriţional adecvat, parenteral;
- menţinerea permanentă a balanţei acidobazice şi electrolitice;
- cost scăzut al echipamentului şi necesar minim de personal.

D. PLASMAFEREZA ŞI HEMOPERFUZIA

Plasmafereza (PF) şi hemoperfuzia (HP) sunt tehnici alternative hemodializei (HD) folosite pentru epurarea sângelui de diverse toxine chimice, imune sau substanţe biochimice implicate în producerea anumitor afecţiuni. PF constă în îndepărtarea din plasmă (prin procedeee mecanice, de imunoprecipitare, crioprecipitare sau filtrare) a substanţelor toxice. HP constă în trecerea sângelui prin agenţi adsorbanţi.

1. PLASMAFEREZA

Prin PF se pot îndepărta substanţe cu GM mare, cum ar fi:

- toxine uremice în IRC (având GM de la 60 la 5000 daltoni sau mai mult);
- toxine circulante în intoxicaţiile medicamentoase sau în otrăvirile exo sau endogene;
- autoanticorpi de tip IgG sau IgM (având GM 150.000, respectiv 970.000 daltoni) din boli autoimune (sindrom Goodpasture, miastenia gravis, trombocitopenia autoimună);
- CIC (GM între 500.000 - 3.000.000 daltoni) care produc leziuni tisulare prin depozitare;
- lipoproteine cu densitate joasă aflate în exces în plasmă (GM 2.400.000 daltoni) în hiperlipoproteinemiile tip II;
- paraproteine.

Un sistem ideal de purificare a sângelui trebuie:

- să îndepărteze numai moleculele patogene;
- să aibă capacitate crescută de purificare;
- să nu aibă efecte secundare.

a. PF neselectivă

(1) Principii

PF neselectivă constă în colectarea unei cantităţi de sânge, anticoagularea sa şi centrifugarea, cu eliberarea supernatantului (plasma ce conţine substanţele patogenice); celulele sanguine sunt apoi introduse în soluţii saline sau soluţii proteice şi reintroduse pacientului; repetarea acestui proces de mai multe ori asigură scăderea concentraţiei intravasculare a diferitelor substanţe toxice.

Sistemul constă dintr-un cilindru cu pereţi dubli; cilindrul intern, rotator este o membrană (filtru) cu permeabilitate mare (dar nu reţine proteinele cu GM mare); plasma fără celule este colectată în partea inferioară a cilindrului rotator, iar concentratul de celule sanguine în partea superioară. Suprafaţa cilindrului rotator este de 60 m^2.

(2) Membranele folosite pentru PF pot fi plate sau din fibre capilare; sunt confecţionate din diferiţi polimeri (celuloză diacetat, polietilenă, polimetilmetacrilat, polipropilen, polisulfone, clorură de vinil); diametrul tuturor fibrelor capilare ale membranei este cuprins între 270-370 μ, cu o grosime a peretelui de 50-150 μ şi cu pori de 0,5 μ mărime care previn transportul trombocitelor normale prin membrană. Lungimea efectivă a fibrelor este de 13,5-26 cm. Sterilizarea membranelor pentru PF se efectuează ca şi la cele

pentru HD; sterilizarea prin etilenoxid este din ce în ce mai puţin folosită datorită riscului crescut de reacţii alergice şi se preferă sterilizarea prin iradiere gamma sau autoclavare. Din motive economice, membranele se pot reutiliza de mai multe ori, fără alterarea proprietăţilor lor.

(3) **Transportul plasmei** prin membrane depinde de 3 factori:

● **Caracteristicile membranei** (plată sau din fibre circulare, mărimea porilor, diametrul fibrelor în filtrele capilare sau înălţimea canalelor în cele plate, suprafaţa membranei)

Când sângele este trecut prin filtre capilare, eritrocitele şi trombocitele împreună cu plasma se mişcă către perete şi se acumulează formând o a 2-a membrană, care poate limita eficienţa filtrării; în condiţii normale, fluxul de sânge tangenţial membranei îndepărtează aceste celule sanguine; în anumite condiţii, celulele rămân în apropierea peretelui filtrului, proces numit **„polarizarea concentrării celulare"** şi care poate chiar bloca filtrarea prin membrană dacă celulele nu pot fi îndepărtate de lângă perete; acest proces este amplificat de o fracţie de filtrare mare, o presiune transmembranară mare sau o rată scăzută de separare. De aceea, fracţia de filtrare trebuie să fie maxim 0,3 în membranele cu fibre capilare. Membranele în plăci oferă avantajul obţinerii unei fracţii de filtrare mai mari (maxim 0,6) fără a apare riscul polarizării concentrării celulare.

În cadrul PF este necesară stabilirea permeabilităţii membranei pentru proteinele sanguine; aceasta se face prin calcularea coeficientului de selecţie (**sieving coefficient**) care depinde de concentraţia proteinelor la intrare, la ieşire şi în filtrat; un coeficient de 1 înseamnă aceeaşi concentraţia de proteine în filtrat şi în sânge; la un coeficient de 0 nu apar proteine în filtrat (plasmă). Majoritatea membranelor folosite au un coeficient de sieving în jur de 0,95 pentru majoritatea proteinelor sanguine normale.

● **Compoziţia sângelui**

Filtrarea plasmei este independentă de valoarea hematocritului; rata filtrării poate fi scăzută de un număr crescut de trombocite sanguine, de prezenţa în plasmă în concentraţii foarte mari de molecule cu GM mare (exemplu IgM din paraproteinemii, boala Waldenström) sau de crioglobuline (care precipită la rece şi pot precipita la nivelul membranei).

● **Tehnica PF** (rata fluxului sanguin, presiunea transmembranară, fluxul filtratului, rata de separare la nivelul membranei, fracţia de filtrare).

Rata de separare la nivelul membranei depinde numai de mărimea fluxului sanguin (relaţie direct proporţională).

Presiunea transmembranară reprezintă diferenţa dintre presiunea sanguină şi presiunea din compartimentul filtratului; între fluxul filtratului şi PTM există anumite relaţii:

- la valori mici ale PTM, relaţia este lineară, direct proporţională;
- la valori intermediare ale PTM, fluxul filtratului nu depinde de ea;
- la valori crescute ale PTM se produce hemoliză cu apariţia de Hb liberă în filtratul plasmatic.

(4) **Echipamentul PF** cuprinde mai multe componente:

- monitor de presiune negativă la nivelul liniei sanguine;
- pompă de sânge (prin care rata fluxului sanguin se poate modifica între 40-200 ml/min);
- sistem de administrare continuă a unui anticoagulant (heparină sau citrat);
- monitoare ale presiunilor de intrare şi ieşire la nivelul filtratului;
- detector de aer şi sistem de clampare la nivelul liniei venoase;
- sistem de măsură a presiunii pe linia filtratului plasmatic;
- detector de Hb pe linia filtratului plasmatic;
- sistem de încălzire.

(5) **Accesul vascular în PF** - debitul sanguin necesar PF este destul de mic 50-80 ml/min; folosirea venelor periferice este suficientă. La bolnavii cu evoluţie probabilă către uremie (exemplu - GN rapid progresive) se preferă cateter venos central.

(6) **Anticoagularea în PF** - se face cu heparină: bolus iniţial de 2.000-5.000 UI urmat de administrare continuă 300-1.200 UI/oră; după bolusul iniţial de heparină se poate administra citrat 1ml/15-30 ml sânge. La bolnavii cu risc hemoragipar crescut dozele trebuie reduse.

(7) Soluţii de substituţie - plasma separată este înlocuită izovolumetric şi izoosmotic; soluţii folosite: albumină umană soluţie 4-5%; soluţii coloide izoosmotice (dextran, gelatină - sunt mai ieftine decât albumina); plasmă proaspătă congelată.

(8) Efectele secundare ale PF - pot fi determinate de lichidul de substituţie (în special soluţiile de albumină umană, care pot conţine urme de macroagregate proteice alterate sau activatori ai cascadei kininei), anticoagulante, sistemul extracorporeal. Cele mai frecvente efecte secundare şi **tratamentul** lor:

- reacţii alergice - steroizi, antihistaminice, calciu i.v.;
- hipotensiune arterială, reacţii vasovagale - atropină;
- reacţii febrile - steroizi, antipiretice;
- simptome de hipocalcemie - calciu;
- aritmii (după substituţie cu fluide sărace în potasiu sau prin tulburări electrolitice) - tratament în funcţie de cauză şi tipul aritmiei;
- intoxicaţie cu citrat - scăderea ratei administrării citratului, calciu.

Riscul transmiterii hepatitei B sau HIV este prezent, chiar când se administrează plasmă congelată ca soluţie de substituţie, dar este foarte redus. În cazul efectuării PF cu 3 zile înainte de anestezie, depleţia de colinesterază poate conduce la apnee prelungită postoperatorie, necesitând ventilaţie asistată.

(9) PF şi medicamentele

Îndepărtarea medicamentelor prin PF depinde de volumul lor de distribuţie; extragerea substanţelor cu volum crescut de distribuţie este mică indiferent de legarea lor de proteine şi nu este necesară o doză suplimentară.

Volumul de distribuţie (l/g) şi legarea de proteine (%) a unor medicamente:

Medicament	Volum de distribuţie	Legare de proteine (%)
aspirină	0,1-0,2	50-90
ciclofosfamidă	0,79	12
diazepam	0,95	97
digoxin	6,8	2
digitoxină	0,61	93
fenobarbital	0,7	51
fenitoin	0,54	90
paracetamol	1,1	2-3
prednison	1	70-95
teofilină	0,33-0,74	59

PF este eficientă numai în intoxicaţiile cu medicamente cu legare crescută de proteine, volum de distribuţie mic şi timp de înjumătăţire mare.

b. Alte proceduri de PF

Fracţionarea plasmei (PF cu circuit închis)

Constă în îndepărtarea selectivă a moleculelor patogene implicate în producerea unei afecţiuni, cu reintroducerea proteinelor normale înapoi în pacient. Are reacţii secundare mai rare şi cost mai redus. Se cunosc 3 proceduri:

- **Filtrarea în cascadă**

Cu ajutorul unei membrane - filtru, plasma separată este divizată în 2 fracţiuni:

- o fracţie cu GM joasă care conţine majoritatea albuminei din organism şi care este readministrată pacientului;
- o fracţie cu GM mare care conţine moleculele patogene şi care este reţinută de filtru. Poate fi aplicată numai în cazurile în care patogenul are GM de cel puţin 10 ori mai mare decât a albuminei: hipervâscozitatea din macroglobulinemie (IgM are GM 970.000 daltoni) sau hipercolesterolemia familială (beta lipoproteinele au GM 2.400.000 daltoni). Dezavantajul major constă în faptul că, odată cu moleculele patogene, se îndepărtează şi o serie de molecule normale cu GM mare.

● **Tehnici de adsorbţie**

Plasma separată este trecută printr-o coloană de adsorbţie care conţine un ligand capabil să lege moleculele patogene; există mai multe tipuri de liganzi:

- în bolile cu autoanticorpi, ligandul conţine antigenul specific (exemplu - ADN în LES);
- afinitatea chimică a próteinei patogene poate fi folosită: în hipercolesterolemia familială se folosesc liganzi cu heparină sau dextran sulfat pentru care au afinitatea LDL;
- liganzi din proteină A - leagă Ig G 1, 2 şi 4 şi CIC cu IgG;
- liganzi cu triptofan (pentru anticorpi antireceptor acetilcolinic în miastenia gravis);
- liganzi cu anticorpi îndreptaţi împotriva moleculelor patogene.

● **Tehnici de separare fizicochimică**

Sunt folosite pentru îndepărtarea prin precipitare a LDL în exces în plasmă; complexele LDL-heparină precipită la pH scăzut şi pot fi îndepărtate prin filtrarea plasmei. După ajustarea pH-ului şi a concentraţiei de electroliţi prin dializă şi ultrafiltrare, plasma este recombinată cu sângele. Procedeul este numit HELP (Heparin induced Extracorporeal LDL-Precipitation). Îndepărtează şi alte proteine sau lipoproteine ce se leagă de heparină (lipoproteina A şi fibrinogen), putând fi folosită în afectări severe ale microcirculaţiei.

c. PF în afecţiunile renale

PF poate îndepărta proteine circulante implicate în procese inflamatorii renale:

- autoanticorpi circulanţi (antiMBG, antiADN, factorul nefritic C_3);
- CIC, Ag sau Ac liberi, capabili să formeze CI in situ la nivel renal;
- paraproteine;
- un factor circulant necunoscut implicat în leziuniile microvascularizaţiei din SHU şi PTT;
- anticorpi antigrefă în rejetul de transplant renal;
- mediatori ai inflamaţiei (fibrinogen, componente ale complementului).

(1) Nefritele prin anticorpi antiMBG (sindromul Goodpasture)

La pacienţii cu IRC medie (creatinină sanguină <6 mg/dl), efectuarea de PF zilnice în combinaţie cu tratament agresiv imunosupresiv (ciclofosfamidă 3 mg/kg/zi sau azatioprină 1 mg/kg/zi) şi corticoid (prednison 60 mg/zi) duce în aproximativ 90% din cazuri la încetinirea progresiei insuficienţei renale. În IRC mai avansată (creatinină sanguină > 6 mg/dl) şi la cei cu oligoanurie la debut, răspunsul este foarte slab. Hemoragia pulmonară din sindromul Goodpasture poate fi controlată prin PF asociată cu corticoizi în doze mari (metilprednisolon 1 g/zi i.v.); lipsa de răspuns la PF a hemoragiei pulmonare se datorează infecţiei supraadăugate sau hiperhidratării, ambele diagnosticabile radiologic şi cu tratament specific.

Anticorpii circulanţi antiMBG (măsuraţi prin RIA sau imunofluorescenţă indirectă) dispar din circulaţie rapid (circa 8 săptămâni) după tratament agresiv: PF zilnic 14 zile + imunosupresive. După dispariţia din circulaţie, de obicei anticorpii nu mai apar. După tratamente mai puţin agresive, anticorpii dispar din circulaţie în 7 săptămâni până la 1 an.

(2) GN crescentice pauciimune

Sunt GN cu evoluţie rapid progresivă în care nu se evidenţiază depozite de Ig; în circulaţie apar ANCA. PF dă rezultate bune la bolnavii care au IRC, încetinind evoluţia bolii. În stadiile precoce este fără efect.

(3) Nefropatia cu IgA

În unele forme de nefropatie primitivă cu IgA cu evoluţie rapid progresivă, PF intermitentă (iniţial intensă, ulterior o dată pe săptămână, aproximativ 3 luni), combinată cu tratament imunosupresiv (ciclofosfamidă 1-1,5 mg/kg/zi) şi dipiridamol, încetineşte progresia către uremie şi întârzie necesitatea dializei. PF nu vindecă nefropatia, dar încetineşte evoluţia către IRC.

(4) GN membranoproliferative tip II sunt caracterizate prin prezenţa factorului nefritic C3 (un autoanticorp îndreptat împotriva complexului C3B, care stabilizează C3 convertaza ce stimulează activarea alternă a complementului); au evoluţie lentă către IRC şi sunt rezistente la medicaţie citotoxică; răspund slab la PF.

(5) Nefrita lupică

Efectuarea PF la bolnavi cu afectare renală sau extrarenală progresivă are aceleaşi rezultate ca şi terapia imunosupresivă, iar combinarea celor 2 tipuri de tratament nu modifică în plus evoluţia bolii.

(6) PAN şi boala Churg Strauss

Remisiunile apar după ciclofosfamidă + corticoizi; PF poate înlocui ciclofosfamida.

(7) Sindromul hemolitic uremic (SHU) şi purpura trombotică trombocitopenică (PTT)

La adulţi, plasmafereza (cu folosirea de plasmă proaspătă congelată ca soluţie de substituţie) asociată cu inhibitori ai agregării plachetare şi corticoizi duce la obţinerea remisiunii; în lipsa răspunsului, plasma congelată se poate înlocui cu supernatantul plasmatic (obţinut după centrifugarea sângelui) ca soluţie de substituţie. Copiii cu SHU sau PTT prezintă răspuns foarte slab la acest tratament.

(8) Paraproteinemii

Indicaţia PF în paraproteinemii o constitue IRA, în special în cazurile cu lanţuri uşoare; pentru a reduce sinteza de lanţuri uşoare, PF se asociază cu tratament citotoxic. În lipsa răspunsului la PF, trebuie căutaţi alţi factori etiologici ai IRA decât toxicitatea lanţurilor uşoare: amiloidoză, hipercalcemie, hiperuricemie.

(9) Crioglobulinemia mixtă esenţială

PF intermitentă (care îndepărtează crioglobulinele circulante) se asociază cu citotoxice pentru a preveni resinteza Ig.

(10) Transplantul renal

PF se poate aplica în anumite condiţii:

- preoperator, la bolnavii cu titruri crescute de anticorpi limfocitotoxici, în asociere cu imunosupresive (pentru a preveni resinteza pe mai departe a anticorpilor);
- în rejetul acut/cronic - dar în prezent nu există indicaţii precise ale PF;
- postoperator, în recurenţa bolii pe grefă; cele mai bune - rezultate în SGSF.

2. HEMOPERFUZIA (HP)

a. Principii

HP constă în contactul direct al sângelui cu un sistem adsorbant conţinut într-o carcasă de plastic; sângele curge laminar pe suprafaţa particulelor adsorbante care sunt acoperite de o membrană polimerică (cum ar fi nitratul de celuloză) pentru a fi biocompatibile. Circuitul pentru HP este similar celui pentru HD; anticoagularea sângelui în circuitul extracorporeal se face cu heparină şi/sau prostaciclină. Fluxul sanguin variază între 100-300 ml/min. Sistemul poate fi combinat cu HD pentru încălzirea sângelui (la bolnavii intoxicaţi, cu hipotermie), ceea ce creşte eficienţa epurării.

b. Adsorbanţi

Adsorbanţii folosiţi sunt din cărbune activat, răşini schimbătoare de ioni sau răşini macroporoase neionice.

Adsorbanţii din cărbune se pot prezenta fie sub formă de granule libere, dispersate, neacoperite, fie sub formă fixată, acoperiţi cu: colodion (albumină nitrat de celuloză), hidrogel acrilic polimerizat, copolimeri heparinizaţi, acetat de celuloză, hidrogel metacrilic etc. Cărbunii activaţi sunt extraşi din diferite substanţe biologice (coajă de nucă de cocos, praf de cărbune, turbă) sau nebiologice (petrol, smoală). Activarea este indusă prin oxidare controlată, capacitatea maximă de adsorbţie fiind la o porozitate cât mai mare şi o suprafaţă cât mai mare (aproximativ 1000 m^2/g). Unii cărbuni pot avea şi capacitate de chemisorbţie (formează compuşi chimici sau produc conversia chimică a unor substanţe). Limitarea ratei de adsorbţie la cărbunii acoperiţi se face prin difuziunea prin membrana polimerică, iar la cei neacoperiţi prin slaba difuziune. Pentru HP, sistemele din cărbune activat trebuie să posede următoarele calităţi: absenţa microparticulelor, să poată fi spălate, capacitate de adsorbţie mare, suprafaţă netedă, generare mică de microparticule, eliberare mică de ioni toxici, bună compatibilitate cu sângele, sterilizare facilă, toxicitate redusă, pirogenitate redusă.

Răşinile macroporoase neionice sunt formate dintr-un conglomerat de microsfere; au capacitate crescută de adsorbţie a substanţelor organice; suprafaţă 300-500 m^2/g.

c. Substanţe adsorbite

- adrenocorticotrofină
- aldosteron
- aminoacizi
- calciu
- 25 OH colecalciferol
- creatinină
- AMPc
- epinefrină
- acid folic
- fibronectină
- gastrină
- glucagon
- glucoză
- STH
- metale: As, Co, Cr, Se
- trigliceride
- tiroxină
- triiodotironină
- uree
- acid uric
- molecule medii
- mioinozitol
- azot neproteic
- norepinefrină
- acizi organici
- oxalaţi
- PTH
- fenoli
- fosfaţi
- acizi poliamino
- renină
- ribonuclează
- serotonină
- guanidine
- indoli
- insulină
- L-dopamină
- lizozim
- vitamina B_{12}

Membrana celulozică de acoperire reduce foarte puţin adsorbţia substanţelor cu GM mică (creatinină, acid uric, hipuran, vitamina B_{12}), dar substanţial pe cea a celor cu GM mare (> 3550 daltoni). Adsorbţia moleculelor cu GM medie (300-1500 daltoni) este mult mai mare decât în HD cu membrane clasice (celulozice). O serie de substanţe biologic active cu GM mică se adsorb (glucoza, calciu, aminoacizi), dar acestea au rate de saturare. Alte substanţe adsorbite: hormoni, metale (arsenic, cobalt, crom, seleniu).

d. Efecte adverse ale HP:

- depleţia de trombocite;
- leucopenie tranzitorie (prin acelaşi mecanism ca în HD: activarea complementului);
- adsorbţia sau activarea unor factori ai coagulării, de obicei fără importanţă clinică;
- la bolnavii cu insuficienţă hepatică pot apărea tulburări hemostatice severe, secundare agregării trombocitelor şi hipotensiune prin eliberare de amine vasoactive din trombocitele activate;
- pierderea de calciu/glucoză este de obicei tranzitorie datorită saturării sistemului de adsorbţie;
- scăderea temperaturii corporale în procedeele neasociate cu HD.

e. HP în uremie

Avantajul HP în uremie faţă de HD constă în îndepărtarea mai bună a moleculelor cu GM mijlocie. Acest avantaj este de mică importanţă în ultimii ani prin folosirea de membrane de HD cu porozitate mare (polisulfone), care au eficienţă de epurare mult mai mare decât a membranelor clasice. În uremie, HP combinată cu HD se foloseşte pentru îndepărtarea complexelor fier-desferioxamină sau aluminiu-desferioxamină la bolnavii cu intoxicaţie cronică cu aceste metale.

f. HP în intoxicaţiile medicamentoase

HD este mai eficientă în îndepărtarea substanţelor uşor difuzibile, în timp ce HP în îndepărtarea medicamentelor liposolubile şi a celor legate de proteine. Acetaminofenul, digoxinul, glutetimida, fenobarbitalul, barbituricele, teofilina sunt îndepărtate mai eficient prin HP, în timp ce acidul acetil salicilic, paraquatul, triciclicele sunt extrase cu aceeaşi eficienţă atât în HP, cât şi în HD.

Substanţe eliminate prin HP:

- barbiturice: amo, pento, feno, secobarbital etc;
- hipnotice nebarbiturice, sedative şi tranchilizante: cloralhidrat, glutetimidă, meprobamat, prometazină;

- analgezice, AINS: aspirina (salicilaţi), paracetamol, fenilbutazona, colchicina;
- anticanceroase: adriamicina, carmustine, doxorubicină;
- antibiotice: ampicilină, cloramfenicol, gentamicină, hidrazidă;
- toxine vegetale şi animale, insecticide, ierbicide: amanitină, metilparation, faloidină, paration;
- medicamente cardiovasculare: digoxin, diltiazem, flecainidă, metoprolol, chinidină;
- altele: miofilin, cimetidină;
- tetraclorură de carbon, etilenoxid, tricloretan;
- metale: aluminiu, fier (împreună cu agentul chelator).

Indicaţii clinice şi paraclinice ale HP în intoxicaţii medicamentoase:

Clinice	Medicament	Concentraţie serică µg/ml - µmol/ml		Metoda de alegere
1. Deteriorarea progresivă a stării generale	fenobarbital	100	430	HP>HD
	alte barbiturice	50	200	HP
	glutetimidă	40	180	HP
2. Intoxicaţie severă cu disfuncţie diencefalică	salicilaţi	800	5000	HD
	teofilină	400	2200	HP>HD
3. Comă	paraquat	0,1	0,5	HP>HD
	tricloretanol	50	335	HP>HD
	meprobamat	100	460	HP
4. Scăderea excreţiei normale a medicamentului				
5. Intoxicaţie cu agenţi ce produc acidoză metabolică sau/şi efecte tardive				
6. Intoxicaţie cu medicamente ce pot fi extrase prin HP mai rapid decât le poate elimina organismul.				

g. HP în encefalopatia hepatică

Substanţele toxice din insuficienţa hepatică (aminoacizi aromatici, amoniac, acizi biliari, bilirubină, factori de coagulare, dopamină, epinefrină, acizi graşi, mercaptani, molecule medii, norepinefrină, octopamină, fenoli) pot fi îndepărtate prin HP.

E. HEMODIALIZA CU DURATĂ SCURTĂ

Ca urmare a progreselor tehnice (folosirea de membrane cu suprafaţă mare, clearance mai bun al solviţilor, permeabilitatea mai bună pentru apă şi moleculele medii, fluxuri sanguine mai mari), durata şedinţei de HD a scăzut de la 7-10 ore în anii '60 la 3 ore sau mai puţin în anii '80. Scurtarea şedinţei de HD are o serie de **avantaje,** dar şi **dezavantaje:**

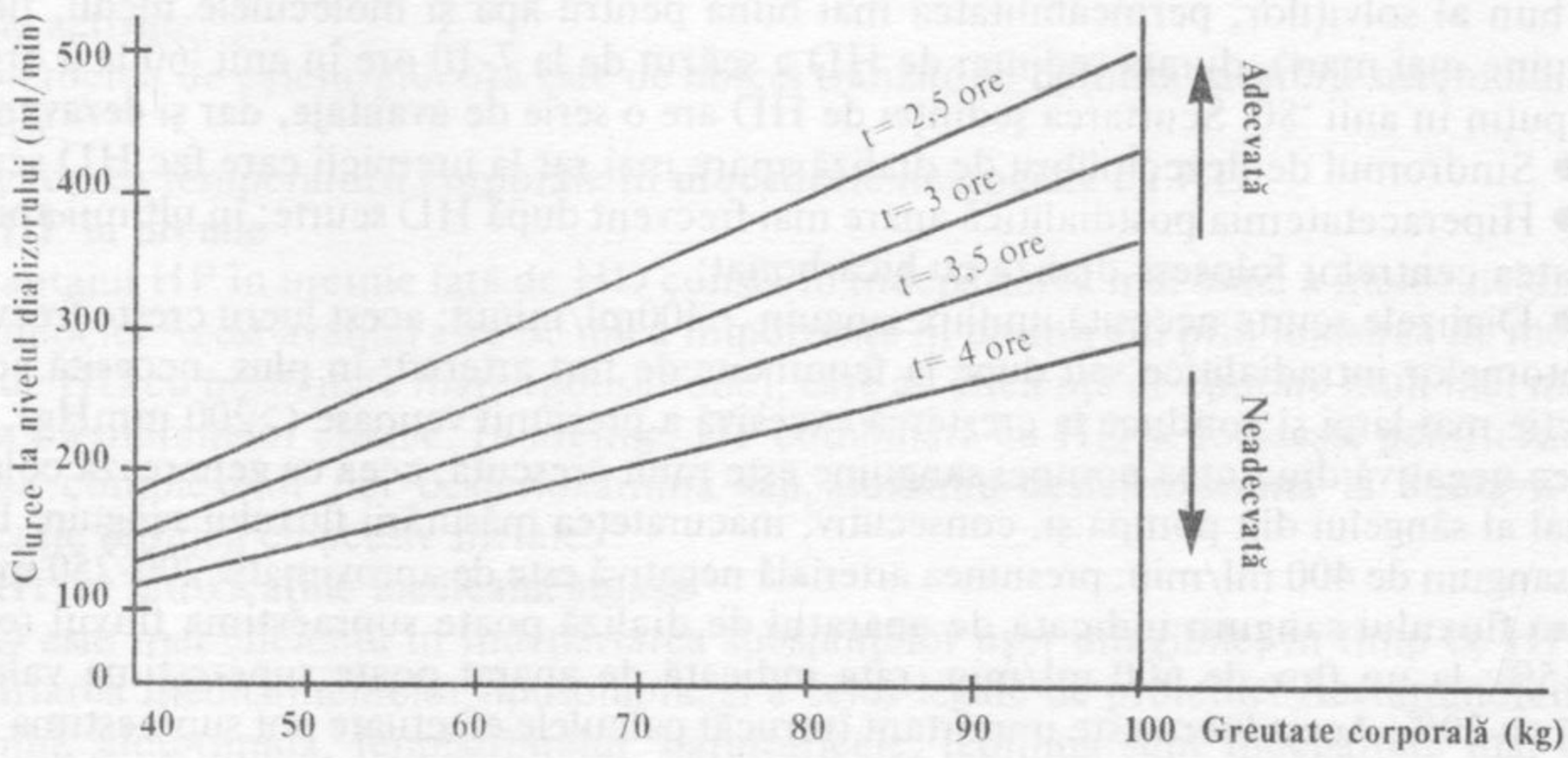
- Sindromul de dezechilibru de dializă apare mai rar la uremicii care fac HD scurte;
- Hiperacetatemia postdialitică apare mai frecvent după HD scurte; în ultimii ani majoritatea centrelor folosesc dializa cu bicarbonat;
- Dializele scurte necesită un flux sanguin > 400ml/minut; acest lucru creşte frecvenţa simptomelor intradialitice sau duce la fenomene de furt arterial; în plus, necesită ace de puncţie mai largi şi conduce la creşterea excesivă a presiunii venoase (>200 mmHg). Presiunea negativă dinaintea pompei sanguine este mult crescută, ceea ce generează colapsul parţial al sângelui din pompă şi, consecutiv, inacurateţea măsurării fluxului sanguin. La un flux sanguin de 400 ml/min, presiunea arterială negativă este de aproximativ 200-250 mmHg şi rata fluxului sanguin indicată de aparatul de dializă poate supraestima fluxul real cu 10-15%; la un flux de 600 ml/min, rata indicată de aparat poate supraestima valoarea reală cu 30%. Acest lucru este important întrucât calculele efectuate pot supraestima clearance-ul ureei. Un flux sanguin crescut se asociază şi cu rată crescută de recirculare a sângelui la nivelul abordului vascular.
- Controlul HTA este mai dificil în HD scurte; necesitatea unei rate crescute de UF, care depăşeşte capacitatea de „reumplere vasculară" a organismului, face ca episoadele de hipotensiune intradialitice să fie mai frecvente; datorită acestei toleranţe cardiovasculare mai slabe, bolnavii trataţi prin HD scurte au mai frecvent HVS, BCI;

● Stabilirea **„duratei de dializă"** se face conform formulei Kt/V, unde K=clearance-ul dializorului pentru uree, t=durata şedinţei de dializă şi V=volumul de distribuţie al ureei. O dializă adecvată trebuie să aibă Kt/V de minim 1,2.

La o HD de 3 ore, un bolnav de 70 kg necesită un clearance de uree al dializorului de 276 ml/min, iar la una de 2,5 ore, un clearance de uree de 336 ml/min.

Dializoare	Membrane	Flux sanguin (ml/min)	K(ml/min) (Cl uree)
D. cu flux crescut /eficienţă crescută			
CA-210 (Baxter)	acetat de celuloză	500	253
Duoflux (Cordis-Dow)	acetat de celuloză	486	183
F-60 (Fresenius)	polisulfone	443	256
F-80M (Fresenius)	polisulfone	390	239
Filtral 12 (Hospal)	poliacrilonitril sulfonat	544	196
Filtral 16 (Hospal)	poliacrilonitril sulfonat	538	230
D. convenţionale			
CA-90 (Baxter)	acetat de celuloză	311	163
CD-4000 (Cordis-Dow)	acetat de celuloză	350	148
135sce (Cordis-Dow)	ester celulozic saponificat	338	198
155sce (Cordis-Dow)	ester celulozic saponificat	350	177
F-5 (Fresenius)	polisulfone	338	177

Nici un dializor nu poate obţine clearance-uri >240-260 ml/min; folosind dializorul cel mai eficient, cu maximum de flux sanguin, un bolnav de 70 kg poate atinge un Kt/V de 1,2 în 3 ore. Dacă se folosesc dializoare clasice, se observă din tabel că maximul clearance-ului de uree este sub 200 ml/min, ceea ce semnifică faptul că un pacient de 70 kg nu poate face o dializă adecvată (eficientă) în mai puţin de 4 ore, iar un bolnav de 90 kg necesită 5 ore.



Este importantă şi **funcţia reziduală renală**: bolnavii cu funcţie reziduală bună (RFG 1-2 ml/min, ceea ce este echivalent cu un clearance al ureei la nivelul dializorului de 20-40 ml/min) pot evolua bine prin HD cu durată scurtă; dar, pe măsură ce funcţia renală reziduală dispare, dializa scurtă devine inadecvată.

● Morbiditatea şi mortalitatea prin boli cardiovasculare la bolnavii trataţi prin dialize scurte sunt mai mari decât ale celor trataţi cu HD convenţionale, datorită unei dialize inadecvate şi controlului insuficient al HTA.

Concluzii:

- HD cu durată de 3 ore sau mai mică poate fi aplicată numai în anumite condiţii optime: greutate corporală mică, clearance de uree al dializorului foarte mare, recirculare sanguină mică la nivelul accesului. Aceste condiţii sunt greu de reunit în practică; cu dializoarele clasice, mai puţin performante, o dializă adecvată nu poate fi obţinută în 3 ore;
- o HD adecvată necesită un Kt/V optim de 1,2 . Clearance-urile de uree date de producătorii de dializoare sunt adesea supraestimate;
- HD scurte (3 ore sau mai puţin) pot fi efectuate la bolnavi cu funcţie reziduală bună.

F. HEMODIALIZĂ CU EFICIENŢĂ CRESCUTĂ

HD cu înaltă eficienţă este caracterizată printr-un clearance minim al ureei de 200 ml/min; foloseşte dializoare cu KoA pentru uree > 450 ml/min. Avantajul dializoarelor de înaltă eficienţă este capacitatea de a obţine un clearance optim al solviţilor (un Kt/V) într-un timp minim.

G. HEMODIALIZA CU FLUX CRESCUT

Fluxul crescut se referă la permeabilitatea crescută pentru apă a anumitor membrane de dializă: poliacrilonitril, poliamide, polimetilmetacrilat, polisulfone, triacetat de celuloză. Aceste membrane au anumite **proprietăţi fizicochimice**: permeabilitate crescută atât pentru apă, cât şi pentru solviţi cu GM mare; suprafeţe hidrofobice şi adsorbante de proteine; bună biocompatibilitate. Majoritatea acestor membrane permit un clearance de uree > 200 ml/min (eficienţă crescută).

HD cu flux crescut poate fi definită ca HD care foloseşte o membrană hidrofobică cu KoA pentru uree crescut şi coeficient de UF crescut (minim 10 ml/h/mmHg).

1. Avantajele HD cu flux crescut

● Permite reducerea timpului de dializă;

● Membranele au o mai bună compatibilitate sanguină; activarea complementului, granulocitopenia, activarea granulocitelor cu eliberarea de radicali liberi de oxigen, activarea trombocitelor şi a cascadei coagulării - apar mai rar;

● Membranele cu flux crescut au permeabilitate mai bună, în comparaţie cu membranele celulozice, pentru moleculele cu GM mare şi medie (1.000 → 12.000 daltoni).

Aceasta determină o mai bună epurare a moleculelor medii:

- β2microglobulina - implicată în producerea amiloidozei de dializă;
- produşii de glicozilare ai proteinelor din nefropatia diabetică, ceea ce scade incidenţa bolilor cardiovasculare la uremicii diabetici;
- nivelul seric al trigliceridelor scade (lucru nedemonstrat în dializele cu membrane celulozice) datorită epurării unui inhibitor al lipoproteinlipazei cu GM medie;
- alte molecule cu GM medie epurate mai bine de membranele cu flux crescut: oxalaţi, PTH şi fragmentele sale C- şi N-terminale, mioglobină; porfirine în porfiria cutanea tarda; substanţe inhibitoare ale funcţiei granulocitelor în uremie; acizi biliari în ciroza biliară primitivă; toxine cu GM medie în encefalopatia hepatică.

● Pierderile de proteine nu sunt semnificative (aproximativ 40-120 mg la litru de ultrafiltrat); excepţie fac dializoarele de polisulfone care se reutilizează şi care sunt sterilizate cu hipoclorit şi formaldehidă; prin aceste membrane se pot pierde de la 1,3 mg/dl la prima folosire la 20 mg/dl sau 18 g/şedinţă după 20 reutilizări.

● Membranele cu flux crescut au capacitate de interacţiune şi adsorbţie a proteinelor plasmatice (fibrinogen, Ig, albumină); proteinele adsorbite cresc compatibilitatea membranei, iar adsorbţia de IL-1, factorii D, C3a şi C5a ai complementului scad interacţiunea membranei cu sângele şi scad activarea complementului de către membrană. Unele medicamente din plasmă (eritropoietină, vancomicină) se pot pierde în acest fel.

2. Epurarea medicamentelor în HD cu flux crescut

Cel mai bine se cunoaşte cinetica a 2 medicamente:

● **Vancomicina** este nedializabilă când se folosesc membrane celulozice; deoarece la un

anuric T1/2 este de 3-7 zile, doza este de 500-1000 mg la 5-8 zile. Clearance-ul vancomicinei prin membranele cu flux crescut impune doze suplimentare. Nivelul seric eficient este de 15 µg/ml; la sfârşitul unei HD cu flux crescut, nivelul seric scade la 4-10 µg/ml. La bolnavii trataţi cu HD cu flux crescut, doza de încărcare este de 20 mg/kg, urmată de 500 mg după fiecare HD.

● **Desferioxamina** folosită pentru îndepărtarea excesului de fier sau aluminiu din organism are un clearance, la nivelul membranelor cu flux crescut, de 2-4 ori mai mare decât prin membranele celulozice.

● **Substanţele de contrast** au cu membrana de poliacrilonitril AN69 un clearance de 1,5 ori mai mare decât cu membranele celulozice.

● **N-acetil procainamida** are un clearance mai mare folosind membranele de polisulfone.

3. Dezavantajele HD cu flux crescut

- creşte riscul infecţiilor prin posibilitatea trecerii endotoxinelor din dializat în sânge, prin convecţie, în cadrul procesului de **ultrafiltrare inversă („backfiltration“)**: la capătul venos al dializorului presiunea în compartimentul sanguin are valoarea cea mai mică, iar în dializat cea mai mare; în acest capăt apare un gradient de presiune dinspre dializat către sânge; acest gradient creşte când se creşte fluxul sanguin;
- folosirea membranelor de acrilonitril tip AN69 la pacienţii trataţi cu IEC determină reacţii de hipersensibilitate deoarece această membrană activează bradikinina la contactul cu sângele; această interacţiune nu apare la alte tipuri de membrane cu flux crescut;
- membranele cu flux crescut au cost de 3-4 ori mult mai mare decât membranele celulozice.

Concluzie:

Diferenţa dintre HD cu **eficienţă crescută** şi HD convenţională este **cantitativă**: clearance-ul mai mare al moleculelor mici.

Diferenţa dintre dializoarele cu **flux crescut** şi dializoarele convenţionale este **calitativă**: biocompatibilitate mai bună, clearance mai bun pentru moleculele mari şi medii, mortalitate şi morbiditate mai mici.

Dezavantajele dializoarelor cu flux crescut sunt: filtrarea inversă şi costul ridicat.

VIII. TROMBOGENEZA ŞI ANTICOAGULAREA PACIENŢILOR DIALIZAŢI

A. GENERALITĂŢI

Uremia evoluează cu anomalii de coagulare care se manifestă prin diateză hemoragică şi hipercoagulabilitate. Aceste fenomene sunt influenţate de mai mulţi factori:

- creşterea nivelului de fibrinogen;
- scăderea activităţii anticoagulante a proteinei C;
- prezenţa anticorpilor anti-cardiolipinici;
- interacţiunea sânge-suprafaţă artificială;
- tratamentul cu EPO.

Testele globale de coagulare sunt normale. Se remarcă creşterea fibrinogenului şi a activităţii anticoagulante a proteinei C. Agregarea plachetară poate fi redusă, normală sau crescută.

Prezenţa anticorpilor anti-cardiolipinici reprezintă un indicator de slabă biocompatibilitate a membranelor de dializă.

Contactul sânge-suprafeţe artificiale iniţiază diferite reacţii ale cascadei hemostatice (imediat după punerea lor în contact începe adsorbţia proteinelor, care iniţiază activarea coagulării pe ambele căi). Se formează un tromb mural alb constituit din fibrină, trombocite, leucocite şi eritrocite. Trombogeneza este influenţată de mai mulţi factori: caracteristicile clinice sau fizice ale suprafeţelor artificiale, factorii reologici, staza sanguină, turbulenţele fluxului, alterarea reactivităţii leucocitelor şi trombocitelor datorită contactului lor cu suprafeţele.

Acestea sunt motivele care impun folosirea anticoagulantelor în HD. Heparina este cel mai frecvent folosit anticoagulant, legându-se covalent de suprafeţe şi scăzând astfel formarea de trombi. Pentru scăderea activării coagulării se mai pot folosi medicamente antiagregante ca aspirina, dipiridamolul, sulfinpirazona şi prostacilina, dar nu sunt utilizate de rutină.

La pacienţii care sângerează sau cu risc crescut de hemoragii se poate face dializă fără anticoagulare sau cu anticoagulare regională .

B. TROMBOZA ABORDULUI VASCULAR - reprezintă o cauză frecventă a spitalizării pacienţilor dializaţi.

1. Cele mai frecvente **cauze** de trombozare a fistulei sunt:
- stenoza arterială sau venoasă;
- comprimarea excesivă a fistulei post-dialitic pentru realizarea hemostazei;
- fistulă deficitară din punct de vedere chirurgical;
- hipotensiunea arterială;
- hipovolemia;
- comprimarea fistulei în timpul somnului;
- stări de hipercoagulabilitate.

Aproximativ 75% din trombozele abordului vascular se asociază cu leziuni stenotice în sistemul venos. Rata de trombozare depinde şi de tipul de abord vascular. Astfel, grefele sintetice au incidenţă mult mai mare a coagulării decât fistulele endogene, datorită trombogenicităţii materialului de grefă, turbulenţei fluxului sanguin la nivelul căii de abord sau datorită deteriorării progresive prin puncţionări repetate.

Tratamentul cu EPO se asociază cu scăderea semnificativă a timpului de sângerare. Creşterea Ht prin administrarea EPO conduce la riscul coagulării dializorului şi a abordului vascular. EPO stimulează producerea endotelială de factor VIII (von Willebrand), fibrinogen, creşte agregarea plachetară, apar modificări ale complexului trombină-antitrombină III. Incidenţa mai mare a trombozei abordului apare după 2-5 luni de la începerea tratamentului. Statistic frecvenţa de apariţie a trombozelor nu este dependentă de doză.

2. Tratamentul şi profilaxia trombozei abordului vascular

a. Trombectomia chirurgicală este procedura de elecţie pentru tratarea trombozei shunt-ului (se foloseşte sonda Fogarty), care se aplică la maximum 24-48 ore de la diagnosticare. Rezultate mai bune se obţin dacă această tehnică se aplică până la organizarea trombusului.

b. Agenţii trombolitici, dar rezultatele sunt mai puţin satisfăcătoare (în mai puţin de 60% din cazuri se restabileşte funcţionalitatea abordului, reacţiile secundare fiind mult mai frecvente - hemoragii, embolii cu fragmente de trombi). Folosirea sondelor cu pori multipli pentru a minimaliza dispersia trombolitică şi a tehnicilor de pulverizare combină distrugerea mecanică a trombilor cu administrarea de urokinază. În 90% din cazuri se observă eficienţă terapeutică în prima oră de la injectarea urokinazei.

Se mai poate folosi **activatorul tisular al plasminogenului (t-PA)** administrat direct în calea de abord în doză de 10 mg repetat la 2 ore, cu o doză maximă de 30 mg.

c. Antiagregantele tisulare pentru profilaxia trombozelor (aspirină, ticlopidină, sulfinpirazonă) au eficienţă terapeutică redusă. Complicaţiile hemoragice (mai ales gastrointestinale) şi prelungirea timpului de sângerare limitează utilizarea lor.

Dipiridamolul, în doză 75 mg x 3/zi, este eficient în profilaxia trombozelor la 75% din pacienţii cu grefe din politetrafluoroetilen expandat (ePTFE). Nu este eficient în cazul trombozelor constituite.

C. ANTICOAGULAREA ÎN HEMODIALIZĂ

1. Heparina

a. Structură, acţiune

Heparina, anticoagulantul cel mai frecvent folosit pentru prevenirea coagulării circuitului extracorporeal, este un glicozaminoglican sulfatat încărcat anionic; formează un complex molecular cu antitrombina III (AT III) - constituent al plasmei normale care inhibă factorii activaţi IX, X, XI, XII şi trombina.

Preparatele de heparină sunt o mixtură heterogenă de molecule (cu greutate moleculară între 2000- 40000D, cu o medie de 15000-18000D), iar activitatea sa anticoagulantă este dependentă de mărimea moleculelor: prin scăderea greutăţii moleculare apare o amplificare a inhibării factorului Xa şi o reducere a inhibării trombinei. Heparinele cu greutate moleculară mică au o afinitate mai mare pentru AT III şi inhibă puternic factorii Xa şi XIIa, având o slabă acţiune inhibitoare asupra trombinei şi a factorilor IX şi XI. Mărimea moleculei de heparină influenţează şi interacţiunea sa cu trombocitele şi a acestora cu membrana dializorului.

b. Administrare

Heparina se administrează fie în bolus, fie cu ajutorul pompei de heparină. După doza iniţială de heparină de 50 U/kg în bolus, se continuă administrarea a 500-1000 U/oră. Stoparea administrării ei se face cu 30-60 minute înainte de restituire.

Este necesar un control precis al anticoagulării prin monitorizarea **timpului de coagulare**, care în mod normal este 15-20 minute (eficienţa este demonstrată prin creşterea acestuia de 1,5 ori peste valoarea de bază). Se mai poate folosi **timpul de tromboplastină parţial activată,** care în HD trebuie să fie de 120-160 secunde.

Procedura standard de administrare a heparinei este reprezentată de un bolus iniţial în circuitul extracorporeal înainte de conectarea pacientului, urmat de administrarea continuă în timpul dializei.

c. Heparinoterapia pe termen lung- **reacţii adverse:**

- complicaţii hemoragice şi pierderi oculte (agravează anemia);
- acţionează asupra lipoproteinelor plasmatice;
- poate induce trombocitopenie mediată imun;
- creşte cantitatea de IgG de pe suprafaţa trombocitelor;
- apariţia osteoporozei (scăderea sintezei şi creşterea resorbţiei osoase) este dependentă mai mult de doză decât de durata tratamentului.

2. Heparinele cu greutate moleculară mică

Heparinele cu greutate moleculară mică (5000D) se obţin prin depolimerizarea chimică sau enzimatică a unor lanţuri ale heparinei. Dintre proprietăţile biologice specifice lor, mai importante sunt inhibarea mai puternică a factorului Xa decât a activităţii trombinei şi o interacţiune mai redusă cu trombocitele.

Heparinele cu greutate moleculară mică dau mai puţine complicaţii hemoragice cu aceeaşi eficienţă a anticoagulării ca şi heparina obişnuită.

3. Heparinarea regională şi anticoagularea cu citrat

Heparinarea regională constă în administrarea heparinei înaintea dializorului şi administrarea sulfatului de protamină după dializor. Este mai dificil de a determina rata optimă de administrare a heparinei pentru anticoagularea circuitului extracorporeal. În cazul acestui tip de heparinare s-a observat, la 2-4 ore după încheierea şedinţei de HD, **„fenomenul de rebound“** cu durată de până la 10 ore, care se datorează decuplării complexului heparină-protamină în SRE, cu reintrarea heparinei în circulaţie, motiv pentru care această tehnică este rar folosită astăzi.

Anticoagularea cu citrat se foloseşte la pacienţii cu risc crescut de hemoragii sau care au sângerări active. Criteriile de selecţie a pacienţilor sunt:

- sângerarea activă;
- intervenţie chirurgicală recentă - cardiovasculară, oftalmologică, cerebrală, transplantul renal;
- pericardite;
- hemoragii intracraniene;
- trombocitopenia secundară sensibilităţii la heparină.

Anticoagularea se realizează prin chelarea calciului cu citrat de sodiu şi prin folosirea unei soluţii de dializă fără calciu. În acelaşi timp se administrează clorură de calciu pe linia venoasă, distal de dializor. S-a mai utilizat anticoagularea regională cu citrat. Unul din **avantajele** acestei tehnici este evitarea anticoagulării sistemice. **Dezavantajele** sunt reprezentate de necesitatea unui echipament adecvat, creşterea UF şi riscul potenţial de hipercalcemie, hipocalcemie, hipernatremie şi alcaloză metabolică datorită intoxicaţiei

cu citrat. Rata de administrare a citratului este coroborată cu timpul de coagulare (măsurat în linia arterială, distal de administrarea sa) care trebuie să fie prelungit cu 100 %.

3. Prostaciclina

Prostaciclina, metabolit al acidului arahidonic, s-a folosit pentru reducerea necesarului de heparină la pacienţii cu risc crescut de sângerare. Induce o inhibiţie completă a agregării plachetare şi nu produce hemoragii la o doză de 5 ng/kg/min. Riscul sângerării este mult mai mic decât cel al administrării de heparine cu greutate moleculară mică.

a. Reacţiile adverse la doze mari sunt - cefaleea, înroşirea feţei, hipotensiunea arterială.

b. Avantajele acestei tehnici:

- previne scăderea trombocitelor;
- nu se realizează anticoagulare sistemică.

c. Dezavantaje:

- costisitoare;
- hipotensiune secundară vasodilataţiei;
- tahicardie;
- greaţă;
- cefalee;
- dureri toracice şi abdominale.

4. HD fără anticoagulare

La pacienţii care sângerează sau cu risc crescut de hemoragii se preferă HD fără anticoagulare. Aceasta presupune tratarea predialitică a liniilor şi dializorului cu soluţii care conţin heparină (uzual se foloseşte un litru de ser în care se adaugă 2000-5000U heparină). După iniţierea dializei este necesară administrarea periodică (la 15 minute) a 300 ml soluţie salină în circuit. Nu este recomandată această tehnică pacienţilor care au cateter sau un flux sanguin sub 300 ml/min.

a. Avantajul major - absenţa anticoagulării.

b. Dezavantaje:

- monitorizarea atentă a presiunii venoase şi arteriale şi a semnelor precoce de coagulare a circuitului;
- flux sanguin 250-300 ml/min;
- risc de hemoconcentrare la administrarea de sânge în timpul dializei;
- riscul supraîncărcării hidrosaline.

5. Dermatan sulfatul

Dermatan sulfatul este un glicozaminoglican natural care se găseşte în ţesutul conjunctiv şi conţine mai puţin glicozaminoglican sulfat decât heparina. Are un efect redus asupra funcţiei plachetare şi risc de sângerare mai redus. Dozele eficiente sunt 6-10 mg/kg în funcţie de tipul dializorului şi durata dializei. Se administrează un bolus unic predialitic (4-5 mg/kg), urmat de administrarea continuă a 0,65-1 mg/kg/oră.

IX. PROTOCOLUL ŞEDINŢEI DE HEMODIALIZĂ

În funcţie de greutatea pacientului, de caracteristicile dializorului, de „oferta" abordului vascular, o şedinţă durează 4-5 ore. Hemodializa este efectuată de asistentele medicale (instruite 3 luni într-un centru de hemodializă) sub supravegherea unui nefrolog sau a unui medic specialist cu competenţă în hemodializă.

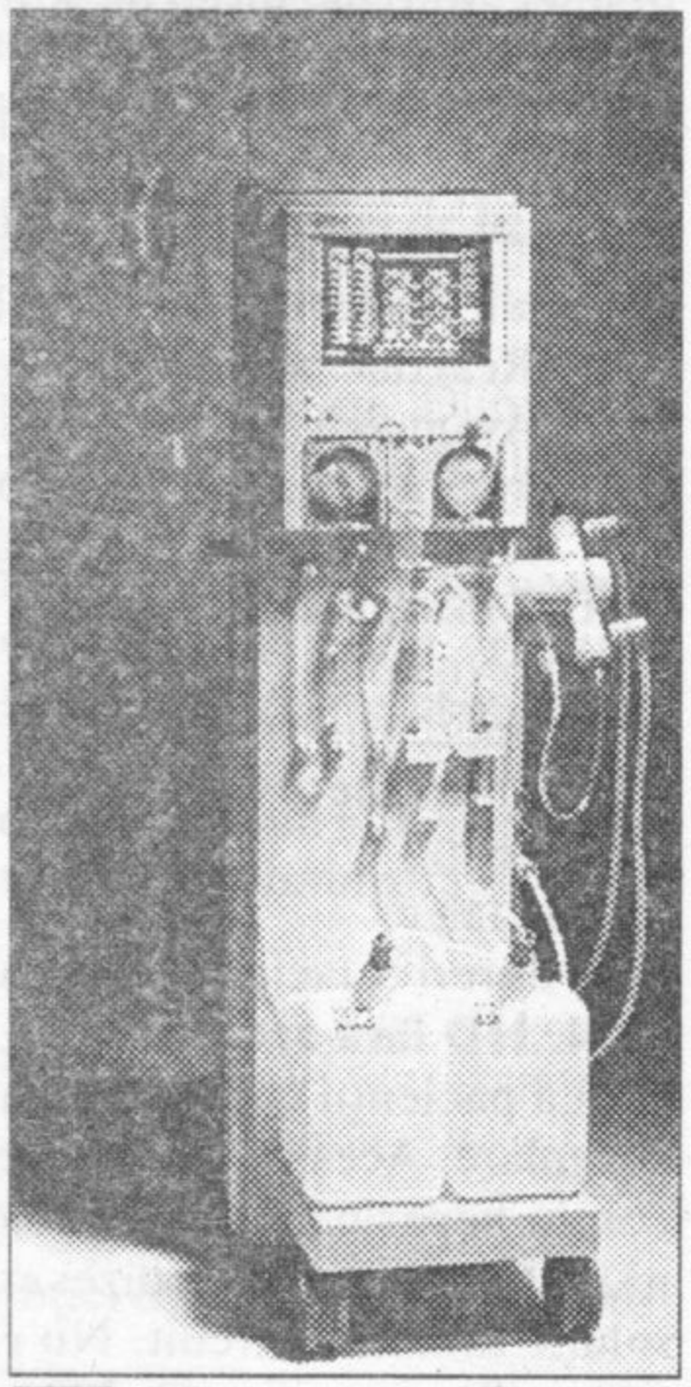
Aparatele actuale de HD sunt de tip single-pass şi sunt asemănătoare cu o maşină de spălat care, în plus, monitorizează anumiţi parametri (temperatură, presiune de ultrafiltrare etc) şi asigură întreruperea dializei - fără risc pentru pacienţi - în momentul nerespectării parametrilor stabiliţi la începutul şedinţei de dializă şi programaţi prin sisteme de computerizare.

În protocolul fiecărui pacient sunt înregistraţi parametrii: greutatea la intrarea în dializă, câştigul ponderal interdialitic, TA şi AV la conectare şi la fiecare 30 minute, diureza restantă, temperatura, cantitatea de heparină folosită, tipul dializorului, tipul aparatului

de dializă, medicamentele folosite intradialitic - dacă este cazul şi sunt notate evenimentele clinice deosebite.

Materialele necesare:

- aparatul de hemodializă;
- bidon cu soluţie concentrată de dializă (de regulă aparatul îşi reglează concentraţia dializantului diluând de 35 ori soluţia concentrată);
- dializor capilar: 1,1; 1,3; 1,5 m^2;
- linie arterială;
- linie venoasă;
- ace pentru puncţionarea fistulei;
- 1-2 perfuzoare;
- o tăviţă renală;
- seringi de uzaj unic;
- heparină 25000 u.i.;
- ser fiziologic - minimum 2000 ml;
- alcool, leucoplast;
- câmpuri şi comprese sterile;
- garou;
- mănuşi.



Aparat de dializă Althin

● După fixarea liniilor arterială şi venoasă pe aparat, se montează dializorul cu orificiul arterial în jos. Se destinde circuitul cu 1 litru ser fiziologic, apoi cu 250-500 ml ser fiziologic heparinat (5000 u.i. heparină/500 ml ser fiziologic).

● Se puncţionează fistula şi se conectează acul arterial la linia arterială; debitul sanguin va fi iniţial de 50 ml/min şi se va creşte, ulterior, până la 250-300 ml/min.

● Serul fiziologic din circuit va fi înlocuit, treptat, de sângele pacientului; serul va fi aruncat şi, când sângele ajunge în linia venoasă, pompa de sânge va fi oprită pentru scurt timp în vederea conectării liniei venoase la acul venos care se află în fistulă.

Se întoarce dializorul cu capătul arterial în sus şi se începe dializa.

Se urmăresc - temperatura dializantului (38°C), presiunea de ultrafiltrare (reglabilă în funcţie de cantitatea de lichid care trebuie „stoarsă", cantitate a cărei mărime este sugerată de câştigul ponderal interdialitic şi de eventualele semne/simptome ale încărcării hidrosaline), tensiunea arterială şi pulsul, eventual timpul de coagulare.

● La încheierea dializei - se opreşte pompa de sânge, se deconectează linia arterială din acul de puncţie; se scoate acul arterial; linia se montează la un perfuzor cu ser fiziologic şi se porneşte pompa de sânge care va împinge sângele cu ajutorul serului fiziologic până când sângele este restituit în totalitate. Aparatul este oprit şi este trecut în programul de prespălare. Se scoate acul de puncţie venoasă.

X. HEMODIALIZA ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ

A. ALEGEREA TIPULUI DE EPURARE EXTRACORPOREALĂ ÎN IRA

Există 3 tipuri de epurare extracorporeală ce se poate efectua în IRA: HD, HF, HD+HF, fiecare putându-se face fie intermitent, fie continuu.

Tip de tratament	Mecanisme de transport	Clearance uree (ml/min)	Rata UF (l/zi)
HD intermitentă	difuziune+convecţie	200-400	4-6
HCAV	convecţie	7-10	0-12
HCVV	convecţie	15-17	0-12
HDCAV	difuziune+convecţie	16-39	4-12
HDCVV	difuziune+convecţie	16-39	4-12

Alegerea uneia din aceste terapii se face în funcţie de situaţia clinică, fiecare având avantajele şi dezavantajele menţionate.

B. INIŢIERE, FRECVENŢA HD

Momentul iniţierii terapiei dialitice în IRA variază de la caz la caz.

Criteriile clasice:

- oligoanurie, K seric>7 mEq/l, uree sanguină >100 mg/dl, creatinină serică > 10 mg/dl, bicarbonat plasmatic <15 mEq/l.

NU sunt întotdeauna obligatorii. Se începe HD înainte de atingerea acestor valori la:

- bolnavii cu afecţiuni severe (postoperator, sepsis, instabilitate hemodinamică), la care evoluţia se aşteaptă a fi cu multiple complicaţii;
- în IRA hipercatabolică - definită prin creşterea uremiei cu mai mult de 70 mg%/zi sau/şi a kalemiei cu mai mult de 0,5 mEq/zi;
- la bolnavii cu fenomene de insuficienţă cardiacă.

Pentru a evita sindromul de dezechilibru de dializă, la începutul tratamentului se prescriu HD zilnice a câte 2 ore, astfel încât raportul uree sanguină postHD/uree sanguină preHD să fie între 0,70-0,65. Tehnicile extracorporeale continue (de obicei HDFCVV) sunt indicate la: vârstnici, ventilaţi mecanic, digitalizaţi, oligoanurici, icterici.

Există mai multe metode prin care se stabileşte durata/frecvenţa HD în IRA. Cel mai frecvent este utilizată cinetica ureei:

$$\text{uree sanguină} = \frac{\text{rata de generare a ureei (Gu)}}{\text{clearance de uree (KT)}}$$

în care KT=clearance-ul renal al ureei (care în IRA este practic neglijabil) + clearance-ul ureei la nivelul dializorului.

Ureea sanguină trebuie menţinută <50 mg/dl (0,5mg/l).

Gu poate fi calculată prin diferenţa:

Gu=0,107 x proteine din dietă (g/zi) - 0,031 x volumul de distribuţie al ureei (litri).

Din aceste formule se calculează KT pentru a menţine ureea sanguină <50 mg/dl şi se prescrie durata şedinţelor de HD.

C. ACCESUL VASCULAR ÎN IRA

Accesul vascular în IRA trebuie să asigure un flux sanguin mare (300-400 ml/min), cu recirculare minimă şi să prezinte risc minim de complicaţii (infecţie, tromboză etc). **Cateterul femural** îndeplineşte aceste condiţii; de obicei se menţine 3-5 zile, după care trebuie extras sau se înlocuieşte. Se pot folosi catetere în vena subclavie sau în vena jugulară internă, dar acestea prezintă riscuri şi complicaţii de implantare mai frecvente.

Pentru HDCAV este necesară canularea arterei femurale.

D. ANTICOAGULAREA ÎN IRA

Riscul hemoragic al uremiei (datorită trombocitopatiei) poate fi crescut de afecţiunea cauzală a IRA sau afecţiunile coexistente (postoperator, posttransplant renal etc). Anticoagularea nu este necesară la bolnavii cu coagulopatii severe (exemplu - CID).

1. La bolnavii fără risc hemoragic se face heparinizare clasică: 800-1000 UI/h cu menţinerea timpului parţial de tromboplastină de 1,5-2 ori normalul.

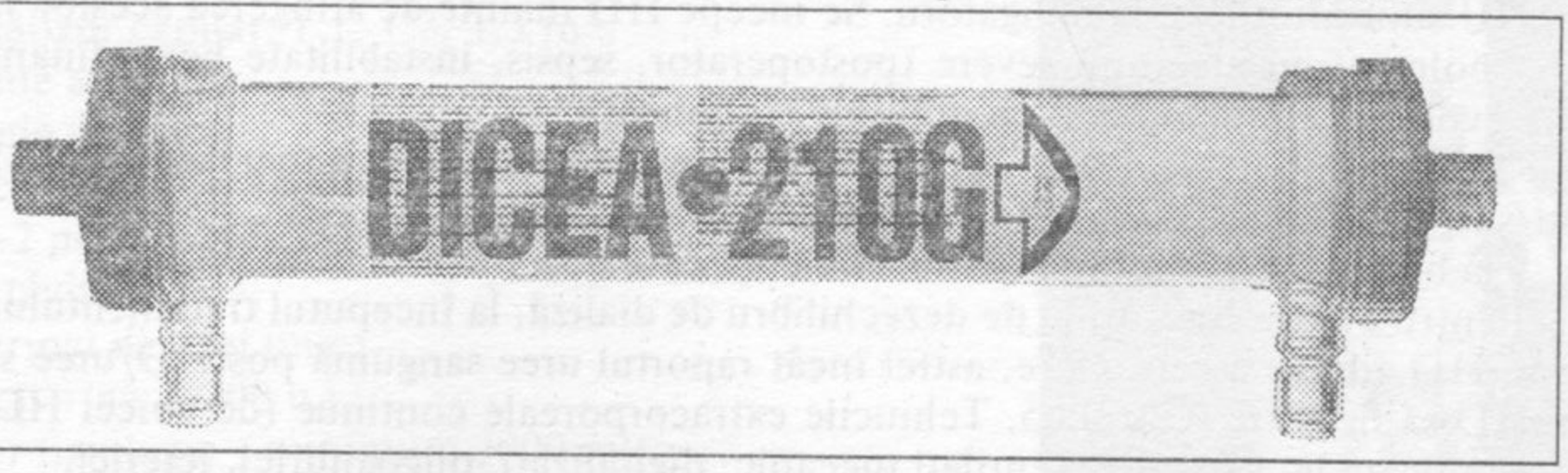
2. La bolnavii cu risc hemoragic crescut:

- dializă fără anticoagulant: spălarea circuitului cu 50-100 ml soluţie salină izotonă la fiecare 15-30 minute pentru a preveni hemoconcentraţia la nivelul dializorului. Necesită flux sanguin crescut (250-300 ml/min) de la începutul HD şi trebuie să se ţină seama în calculul ultrafiltrării de cantitatea administrată;
- heparinizare minimă: 500 UI/30-60 minute. Necesită flux sanguin crescut;
- heparinizare regională: heparină pe ansa arterială, protamină pe cea venoasă; există risc de hemoragie la câteva ore după HD (prin rebound);
- administrarea de citrat. Necesită dializat cu Ca crescut (citratul leagă Ca) şi monitorizarea fosforului seric pentru a evita depunerea de complexe de fosfat de Ca în ţesuturi în cazul hipercalcemiei;

- administrarea de prostaciclină 4-8 ng/kg/min; are efect vasodilatator, poate produce hipotensiune arterială, ceea ce îi limitează folosirea în IRA.

E. APARATE DE HD, DIALIZOARE

Datorită capacităţii mai mari a membranelor celulozice de a produce activarea complementului la contactul cu sângele, se preferă **membranele din polimeri sintetici**, cu biocompatibilitate superioară. De asemenea, se preferă aparatele de HD sau HF moderne, care permit monitorizarea UF, a Na din dializat, a temperaturii dializatului etc.



Dializor Baxter

F. SOLUŢII DE DIALIZĂ ÎN HD INTERMITENTĂ

- **Na** - instabilitatea hemodinamică şi riscul hipotensiunii în timpul HD sunt mai mici dacă se foloseşte dializat cu Na crescut (140-145 mEq/l); preferabil 150 mEq/l pentru primele 3 ore, apoi se scade la 130 mEq/l pentru a reduce setea, creşterea în greutate şi HTA;
- **K** - pentru a menţine K seric <6 mEq/l se preferă soluţii cu K scăzut (2-3 mEq/l); riscul de aritmii prin hipokalemie la digitalizaţi necesită monitorizarea K seric;
- **Ca** - se folosesc soluţii de dializă cu Ca crescut (3,5-3,75 mEq/l); excepţie face IRA din rabdomioliză sau din cursul tratamentului leucemiei acute;
- **Mg** - se folosesc soluţii cu concentraţii uzuale 1,5-1,7 mEq/l; la bolnavii hiperalimentaţi parenteral şi la alcoolicii cronici poate apare hipomagneziemie;
- **Bicarbonat/acetat**

Datorită efectelor secundare ale acetatului (vasodilataţie cu hipotensiune arterială, hipoxemie, acidoză, efect deprimant al contractilităţii miocardice) se preferă soluţiile cu bicarbonat.

- **dextroza** - trebuie adăugată soluţiei de dializă pentru a evita balanţa azotată negativă (prin gluconeogeneză); concentraţia: minimă 100 mg/dl, optimă 250 mg/dl (aport caloric în timpul HD);
- **Cl** - concentraţia Cl este reprezentată de diferenţa dintre cationi şi alţi anioni (depinzând în special de concentraţia Na şi a bicarbonatului); la bolnavii cu alcaloză metabolică (de exemplu: aspiraţie nazogastrică prelungită) se creşte concentraţia Cl în dializat.

G. SOLUŢII PENTRU TEHNICILE CONTINUE DE HD

Na 140 mEq/l; Ca 3,5 mEq/l; K 2 mEq/l; Mg 1,5 mEq/l; Cl 117 mEq/l; lactat 30 mEq/l; D-glucoză 100 mg/dl; volum 3 litri.

H. COMPLICAŢIILE ACUTE ÎN TIMPUL HD ÎN IRA

1. Hipotensiunea arterială - cauze şi tratament:

- ultrafiltrare agresivă/în cantitate mare (hipovolemie); se recomandă HD scurte, frecvente sau alegerea unei metode continue;
- scăderea osmolarităţii sanguine → dialize blânde, scurte şi frecvente, dializat cu Na crescut, administrarea de agenţi osmotici activi (manitol, soluţie NaCl hipertonă);
- reacţii alergice la membrana dializorului → folosirea de membrane cu biocompatibilitate mai bună;
- vasodilataţie secundară acetatului → înlocuirea cu bicarbonat, scăderea temperaturii dializatului;
- endotoxinemie prin contaminarea dializatului cu bacterii → schimbarea soluţiei de dializă, folosirea de membrane ce nu permit trecerea bacteriilor;

- scăderea RVP în cadrul sepsis-ului, în insuficienţa miocardică, durere, reacţii vasovagale, medicaţie hipotensoare → retragerea medicaţiei antihipertensive.

2. Aritmii- factori de risc: boala ischemică cardiacă preexistentă, folosirea concomitentă de agenţi inotropi, modificările rapide intradialitice ale electroliţilor şi osmolarităţii serice, hipotensiunea arterială, hipoxemia. Datorită frecvenţei crescute în IRA, este necesară monitorizare EKG în timpul HD şi, dacă aritmia nu se corectează prin tratament, HD trebuie întreruptă.

3. Tulburări electrolitice - cea mai frecventă este hipokalemia, de obicei datorată unui dializat cu concentraţii scăzute de K.

4. Sindromul de dezechilibru de dializă, hemoliza, reacţii la contactul sângelui cu membranele de dializă, trombocitopenia tranzitorie, hipoxemia sunt alte complicaţii, tratate pe larg în capitolul „Complicaţii acute în timpul HD".

XI. INIŢIEREA ŞI PRESCRIEREA HEMODIALIZEI ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ

A. ALEGEREA TIPULUI DE TERAPIE EXTRARENALĂ

Nu există contraindicaţii medicale absolute ale HD în IRC, singurele „contraindicaţii" sunt cele economice.

B. MOMENTUL ÎNCEPERII HD depinde de disponibilităţile tehnice. Dacă acestea sunt sărace, momentul începerii HD se întârzie cât mai mult posibil; acest lucru se însoţeşte însă de riscul malnutriţiei, datorită restricţiilor dietetice şi de apariţia complicaţiilor uremiei (osteodistrofia renală, neuropatie, pericardită etc); din acest motiv este preferabil a începe HD înaintea apariţiei complicaţiilor, când pacienţii au un material biologic acceptabil.

HD se începe când creatinina serică este în jur de 1000 μmoli/l (10 mg/dl), dar momentul iniţierii HD poate fi devansat dacă bolnavul este simptomatic; astfel, există 3 excepţii:

- vârstnicii au masă musculară mai mică şi deci creatinina serică nu reflectă gradul alterării funcţiei renale;
- bolnavii cu rejet de grefă renală necesită revenirea pe HD în stadii mai precoce datorită efectelor adverse ale imunosupresoarelor (la o creatinină serică > 6 mg/dl, imunosupresivele trebuie oprite, se reîncepe HD şi, dacă este nevoie, grefa va fi extrasă chirurgical);
- bolnavi simptomatici la creatininemie mică.

Planificarea pentru HD cronică necesită efectuarea din timp (la creatinină de circa 6 mg/dl) a fistulei arteriovenoase. Dacă starea bolnavului nu o permite şi nu este timp pentru maturarea fistulei, se va crea un abord vascular temporar (cateter, shunt). Este necesară, de asemenea, prezervarea venelor periferice încă din stadiul decompensat al IRC în vederea creării unui bun abord vascular „definitiv".

Indicaţiile iniţierii hemodializei la bolnavii cu insuficienţă renală cronică

- **" Absolute"**

1. Pericardită
2. Encefalopatie uremică
3. Edem pulmonar sau hiperhidratare care nu răspunde la tratament conservator
4. HTA necontrolabilă
5. Diateză hemoragică datorată uremiei
6. Greaţă, vărsături, anorexie persistente
7. Creatinină sanguină > 12 mg/dl şi uree sanguină > 100 mg/dl
8. Psihoze acute
9. Malnutriţie

- **"Relative"**

1. Tulburări de somn
2. Tulburări uşoare de memorie şi cognitive
3. Neuropatie periferică
4. Edeme periferice care nu răspund la tratament diuretic
5. Anorexie şi greaţă persistente fără malnutriţie

6. Prurit persistent
7. Imposibilitatea de a controla nivelele serice ale Ca şi P
8. Anemie cu răspuns scăzut la eritropoietină
9. Depresie

C. PRIMELE ŞEDINŢE DE HD

Evitarea apariţiei sindromului de dezechilibru de HD, mai ales la bolnavii cu uremie importantă, se face prin efectuarea primelor dialize zilnic şi de durată mai mică: 2 ore zilnic timp de 3 zile, apoi se trece la programul de trei ori pe săptămână. O alternativă constă în adăugarea în dializat, la primele şedinţe de dializă, de substanţe osmotic active (glucoză, glicerol, albumină, uree, manitol etc). Dacă apar simptomele sindromului de dezechilibru de dializă, se administrează i.v. 50 ml glucoză 50% sau manitol.

D. STABILIREA DURATEI TRATAMENTULUI

Se face în funcţie de particularităţile dializorului, suprafaţa membranei dializorului, fluxul sanguin şi rata fluxului dializatului.

E. PRINCIPII DE PRESCRIERE A HD

Stabilirea „dozei de dializă" se poate face prin mai multe metode, pe primul plan stând **capacitatea de epurare a ureei**, care poate fi exprimată prin:

1. indici de epurare a ureei

a. raportul uree sanguină postHD/uree sanguină preHD = **R;**

b. raţia de reducţie a ureei (**RRU**).

RRU = 1-R sau

procentul de reducţie al ureei (**PRU**)

PRU = RRU x 100.

O dializă eficientă trebuie să aibă o PRU de 65-70%.

Calcularea acestor indici nu exprimă real cantitatea/procentul de uree îndepărtată prin HD datorită fenomenului de **rebound postdialitic al ureei**; acest fenomen este determinat de 3 factori:

- **Recircularea la nivelul accesului** face ca sângele care intră în dializor să fie „diluat" din punct de vedere al concentraţiei de uree datorită amestecului cu sângele care se întoarce din dializor şi care produce un flux retrograd la nivelul accesului. Odată oprită HD, fluxul retrograd la nivelul accesului încetează; măsurarea ureei în acest moment dă valori apropiate de real. În practică acest lucru se face prin scăderea debitului sanguin la 50 ml/min pentru 15-20 secunde, apoi se recoltează ureea sanguină.
- **Recircularea cardiopulmonară** apare în cazul unui abord arteriovenos, când sângele care părăseşte dializorul reintră în dializor după ce a traversat cordul şi plămânii fără a trece prin patul capilar sistemic: acest fenomen nu apare în caz de acces venovenos.
- **Compartimentarea ureei** se datorează scăderii incomplete în timpul HD a ureei intracelulare (în special în ţesuturile mai slab vascularizate: muşchi, piele) faţă de ureea plasmatică; acest efect poate fi corectat prin recoltarea ureei sanguine la 30-60 minute după HD, când se produce echilibrarea dintre compartimentele sanguin şi tisular ale ureei.

Rebound-ul postdialitic al ureei are mică importanţă în practică dacă recoltările se fac la minim 20 secunde după HD, metodă prin care se înlătură efectul recirculării la nivelul accesului. Pacienţii cu rezistenţă vasculară periferică crescută (insuficienţă cardiacă, tratament cu EPO etc) au rebound postdialitic al ureei mai mare datorită scăderii perfuziei musculare în timpul HD.

2. fracţia de uree epurată prin dializă: Kt/V

Calculul epurării fracţionale a ureei este o metodă folosită pentru stabilirea dozei de HD şi a eficienţei HD.

O dializă eficientă trebuie să aibă Kt/V de 1,2, iar la bolnavii diabetici de minim 1,4. Creşterea Kt/V peste 1,5 s-a dovedit a nu aduce beneficii suplimentare din punct de vedere al epurării ureei.

La **bolnavii cu funcţie renală reziduală**, în calcularea dozei de HD trebuie să se ţină seama şi de clearance-ul rezidual de creatinină (de obicei cuprins între 2-7 ml/minut); în

acest caz, Kt/V corectat = Kt/V + 5,5 x clearance-ul rezidual (ml/min)/V (litri). De exemplu la un clearance rezidual de 2 ml/min, aportul lui la Kt/V total este de 0,275. Dacă bolnavul necesită un Kt/V de 1,3, atunci Kt/V al dializei poate fi scăzut cu 0,3. Acest lucru este de mică importanţă în practică pentru că funcţia renală se deteriorează relativ rapid în timp şi se ajunge frecvent la subdializare.

În calcularea valorii reale a Kt/V trebuie să se ţină seama şi de recirculare (la nivelul căii de abord + recircularea cardiopulmonară).

Pacienţii sunt dializaţi de 3 ori/săptămână cu menţinerea unui Kt/V de 1,2. Se pot efectua şi programe de 2 ori/săptămână cu un Kt/V de 2, ceea ce echivalează cu un Kt/V de 1 de 3 ori/săptămână, dar numai la bolnavii cu funcţie reziduală bună.

Controlul eficienţei dializei se face prin măsurarea lunară a ureei pre şi post HD şi calcularea R şi Kt/V.

F. URMĂRIREA HEMODIALIZAŢILOR CRONIC

1. Teste generale ce trebuie efectuate la intrarea în HD şi apoi anual

- sânge: hemogramă completă, electroliţi, uree, creatinină, acid uric, glucoză, calciu, fosfaţi, profil lipidic, teste hepatice, PTH, feritină, teste serologice pentru sifilis, hepatită B, C şi HIV;
- ECG +/- ecocardiografie;
- radiografie pulmonară, radiografii ale mâinii;
- examinarea accesului vascular: examen fizic, presiune venoasă, eventual angiografie;
- întruniri cu dietetician şi asistent social
- vaccinare antihepatită B.

2. Lunar

- valori sanguine pre şi post HD ale ureei, creatininei, glucozei, electroliţilor;
- predializă: teste hepatice, colesterol, calciu, fosfaţi, hematocrit;
- verificarea eficienţei HD.

3. Controlul şi tratarea anemiei

4. Controlul şi tratarea HTA

5. Controlul şi tratarea ODR

G. HD LA PERSOANELE CU RISC CRESCUT

1. Diabetici

- problema accesului vascular - trebuie efectuat precoce (3-6 luni înainte de momentul iniţierii HD);
- HD trebuie iniţiată precoce, la Cl creatinină de 10-20 ml/min;
- complicaţii mai frecvente în timpul şedinţei de dializă: hipotensiune arterială prin neuropatie, salturi HTA; retinopatia se agravează datorită heparinei din dializă; afectare osoasă mai frecventă prin toxicitate aluminică; frecvent greaţă, vărsături, diaree prin pareza gastrică şi intestinală;
- tulburările gastrointestinale şi subdializarea datorată problemelor de acces vascular duc frecvent la malnutriţie;
- necesităţile de insulină se modifică după începerea HD.

2. Hemodializa la copii

Tehnica şi echipamentul de dializă sunt adaptate vârstei şi dimensiunilor pacientului; utilizarea aceloraşi dispozitive folosite la adult poate favoriza apariţia de:

- hipotensiune, greaţă, vărsături, durere abdominală, convulsii, encefalopatie - în cursul dializei;
- HTA, edem pulmonar, insuficienţă cardiacă - după dializă.

a. Accesul vascular

Utilizarea shunt-urilor a fost abandonată datorită complicaţiilor frecvente: tromboze, infecţii. Cateterul - subclavicular sau jugular - rămâne alternativa preferată pentru abord în urgenţe. Sunt utilizate ceteterele siliconice (Hickman) cu diametre de 1,6-2,6 mm; se introduc până la nivelul atriului drept şi se fixează la piele cu manşon Dacron. După dializă se evită obstruarea lumenului prin injectarea a 3 ml ser heparinat pe cateter. Complicaţia cea mai frecventă este tromboza vasului respectiv.

Abordul utilizat pentru hemodializa cronică este **fistula Cimino - Brescia**, efectuată cu mai multe luni înaintea dializei. Se preferă anastomoza radiocefalică, artera în lateral cu vena în terminal. La copii sub 15 kg este recomandată tehnica superficializării secundare a unei vene profunde. Puncţionarea se face la un singur ac, măsura 16 - 18; pentru compensarea pierderii în eficienţă a dializei (faţă de puncţionarea la două ace) se stabilesc debite sanguine mari.

Autografa de safenă la nivelul antebraţului este preferată în cazul nereuşitei fistulei arterio-venoase. Complicaţia cea mai gravă a acesteia este hiperdezvoltarea, cu sau fără dilataţie anevrismală, care poate duce la insuficienţă cardiacă prin creşterea întoarcerii venoase.

Grefele din PTFE (GoreTex, Impra) au risc crescut de apariţie a complicaţiilor - tromboze venoase şi infecţie - comparativ cu autografa de safenă.

b. Particularităţi ale dializorului şi tubulaturii

Dializa la copii necesită adaptarea volumului, suprafeţei, eficienţei dializorului şi a liniilor:

Volumul circuitului extracorporeal (calculat incluzând creşterea datorată presiunii negative create pentru ultrafiltrare) nu va depăşi 10 % din volumul sanguin al pacientului (80 ml/kg corp). Se utilizează dializoare cu volume cuprinse între 20-80 ml şi linii pediatrice cu diametre de 1,5-3 mm şi volume de 30-75 ml sânge.

Rata fluxului sanguin poate depăşi 250 ml/min doar la copiii cu greutate peste 40 kg; la cei sub 10 kg ea nu trebuie să urce peste valoarea de 75 ml/min (o medie de 5 ml/kg corp).

Clearance-ul pentru uree:

- primele dialize se vor efectua cu dializoare cu un clearance de uree < 3 ml/min/kg;
- pentru dializele obişnuite se preferă dializoare cu clearance al ureei de 6-8 ml/min/kg.

c. Particularităţi de tehnică în cursul dializei

● **Se va face conectare cu întreg circuitul** (cantitatea de fluid din circuitul extracorporeal va fi introdusă în pacient) la copii cântărind <8 kg, precum şi la cei peste această greutate şi fără semne de hipervolemie.

● **Ultrafiltrarea** va fi riguros programată; dacă este combinată cu dializa, nu se va face ultrafiltrarea a mai mult de 5 % din greutatea uscată (risc mare de hipotensiune). Monitorizarea ultrafiltrării va fi continuă, cu ajutorul unor dispozitive speciale ale aparatului sau prin înregistrarea continuă a modificărilor greutăţii corporale; pierderile vor fi prompt înlocuite prin perfuzii pe linia venoasă.

● **Anticoagularea** se face utilizând:

- heparina sodică: bolus de 50 U/kg, urmat de 25 U/kg/h în infuzie continuă;
- Fragmine: doză unică la conectare, în funcţie de greutatea corporală (< 15 kg-1500 U; 15-30 kg - 2500 U; 30-50 kg - 5000 U).

d. Prescripţia de dializă

Monitorizarea valorilor retenţiei azotate se face mai des ca la adulţi, momentul practicării fistulei şi cel al iniţierii dializei fiind standardizate în funcţie de vârstă:

	fistulă la creatinina de	**dializă la creatinina de**
1 - 5 ani	350 - 550 µmoli/l	650 - 700 µmoli/l
5 - 10 ani	450 - 650	700 - 800
10 - 15 ani	550 - 700	800 - 900

Necesarul de ore de dializă raportat la suprafaţa corporală este superior la copii faţă de adulţi (rată catabolică superioară, regim alimentar mai liber). Prescripţia va fi adaptată la situaţiile particulare; creşterea ponderală paralelă cu vârsta va modifica continuu necesarul de dializă. Sunt, totuşi, utile următoarele **indicaţii:**

- copiii cu funcţie renală restantă minimă vor necesita 3 dialize/săptămână dacă greutatea lor depăşeşte 8 kg şi 4 dialize/săptămână la greutate sub 8 kg (tolerează mai greu hipervolemia);
- durata dializei va fi adaptată la cantitatea de solviţi de epurat; pentru primele dialize se recomandă durate de 1,5-2 ore; 3-5 ore de dializă asigură dializa eficientă pentru rate de metabolism normale (la un aport proteic de aproximativ 1,5 g/kg/zi).
- Kt/V acceptate sunt de 0,9-1,5.

e. Complicaţii

(1) Dezechilibrul de dializă - caracteristic primelor dialize - vărsături, cefalee, hipotensiune, convulsii, prin acelaşi mecanism descris la adult (edem cerebral, acţiunea acetatului pe tonusul vascular, hipovolemie prin ultrafiltrare excesivă). Pentru prevenirea acestora:

- se vor practica ultrafiltrare şi dializă secvenţiale;
- manitol - până la 1 g/kg corp - administrat doar o dată pe săptămână (pentru a preveni acumularea sa cu atingerea unui nivel constant sanguin, ceea ce îl face ineficient);
- utilizarea bicarbonatului ca sistem tampon;
- utilizarea biofiltrării (soluţii de acetat, dializoare cu membrane înalt permeabile şi ultrafiltrări perfect monitorizate);
- înlocuirea fluidelor pierdute cu perfuzii de soluţii izotone de bicarbonat pe linia venoasă;
- îmbogăţirea dializantului cu glucoză 400 ml/dl (sporeşte riscul proliferării bacteriene în dializant);
- utilizarea de soluţii cu concentraţii crescute ale sodiului:145mmoli/l;
- durata scurtă a primelor şedinţe de dializă (1,5-2 ore);
- diazepam 2-5 mg i.v.

(2) Ultrafiltrarea unor volume mari predispune la **hipotensiune în cursul dializei**. Pentru prevenirea încărcării excesive se va măsura cu exactitate greutatea uscată prin metoda volumului de distribuţie al inulinei (se va face deosebirea între încărcare hidrosalină şi câştig ponderal de vârstă). Hipotensiunea severă se tratează cu perfuzii de ser fiziologic sau/şi albumină umană.

(3) Hipotensiunea interdialitică - apare la nefrectomizaţi, în ciuda încărcării hidrosaline; se vor utiliza soluţii de dializă hipertone.

(4) HTA în dializă - cu ultrafiltrare adecvată, răspunde la IEC sau are indicaţie de nefrectomie bilaterală. Urgenţele hipertensive beneficiază de Diazoxid 5 mg/kg i.v. sau Labetalol 0,5 mg/kg/h i.v.

(5) Pericardita recurentă este favorizată de încărcare hidrosalină cronică; răspunde la ultrafiltrare adecvată.

(6) Hiperpotasemia - apare mai frecvent la copii decât la adulţi (statusuri hipercatabolice, greşeli alimentare); are risc letal, necesită dialize mai lungi.

(7) Sindromul de primă utilizare a dializorului - manifestări şi management similare celor descrise la adulţi.

3. Particularităţi ale HD la vârstnici

Gravitatea complicaţiilor la dializaţii vârstnici este crescută datorită patologiei de vârstă asociate, rezistenţei scăzute la infecţii şi capacităţii reduse de adaptare. Numărul spitalizărilor creşte proporţional cu vârsta, iar rata mortalităţii precoce (sub 90 de zile de la instituirea dializei) este de 15% pentru cei cuprinşi între 65-75 de ani, dublându-se după această vârstă.

a. Complicaţii

(1) Acute

- ale căii de acces - 75% din bolnavii peste 65 de ani necesită grefe de PTFE, datorită dificultăţii instalării sau trombozării fistulelor Cimino-Brescia (angiopatia hipertensivă sau diabetică, ateroscleroza sistemică);
- sindromul de dezechilibru de dializă apare mai frecvent şi mai zgomotos decât la tineri, datorită aterosclerozei cerebrale asociate;
- hipotensiunea - apare după scăderi minime de volemie (vârstnicii au un grad de disfuncţie autonomă şi rezervă funcţională cardiacă scăzută). Poate lăsa sechele: infarctizări cerebrale, ischemie miocardică, tromboză de fistulă.
- hipoxia - apărută după circa 15 minute de dializă, este mai frecventă la bătrânii cu patologie cardiacă şi pulmonară asociate, la care se utilizează dializant cu acetat;
- aritmii cardiace - frecvenţa lor creşte proporţional cu durata dializei, vârsta pacientului, insuficienţa ventriculară stângă. Numărul extrasistolelor ventriculare apărute în ultima oră de dializă este corelat cu variaţii mari ale potasemiei;
- infecţiile - septicemia (cu punct de plecare în accesul vascular) şi infecţiile pulmonare ocupă locul 2 între cauzele de deces la bătrâni după bolile cardiovasculare.

(2) Cronice

- complicaţii cardiovasculare - prima cauză de deces la uremici. Insuficienţa cardiacă este de două ori mai frecventă, vârsta fiind un factor de risc important alături de cardiopatia şi pericardita uremică;
- complicaţii neurologice - ameliorate, agravate sau neinfluenţate de dializă; cu certitudine agravate de vârstă;
- osteodistrofia - nu este corelată cu vârsta pacientului;
- amiloidoza - corelaţie strânsă între vârsta la care este instituită dializa şi constituirea amiloidozei - manifestată cel mai frecvent prin sindromul de tunel carpian. Concentraţia serică a β2-microglobulinei creşte cu vârsta;
- malnutriţia - vârsta este factor de risc pentru această complicaţie, alături de dializa inadecvată, pierderea de aminoacizi prin membrană, acidoza, hiperparatiroidismul, scăderea hematocritului şi a IGF1. Vârstnicii au aport proteic scăzut şi o rată crescută de catabolism, deci risc mai mare de caşexie;
- probleme psihologice - depresia şi dificultăţile de adaptare la condiţia de dializat cronic apar cu aceeaşi frecvenţă la bolnavii de orice vârstă. Vârstnicii au un grad mai bun de adaptabilitate şi pot respecta mai uşor programul de viaţă necesar unui dializat. Fac mai rar crize depresive majore;
- sângerări gastrointestinale mai frecvente;
- necesar mai mare de transfuzii de sânge;
- frecvenţă crescută a diverticulozei colice, angiodisplaziei, gastritei.

b. Morbiditate. Mortalitate

Pacienţii vârstnici aflaţi în program de dializă necesită spitalizări frecvente pentru probleme cardiovasculare, infecţioase (pneumonii, peritonite), ale căii de acces, decompensări diabetice.

Cauzele cele mai frecvente de deces sunt reprezentate de:

- complicaţii cardiovasculare;
- caşexie (10% din decese la 65 ani şi 40% la vârste peste 75 ani);
- infecţii;
- renunţarea la dializă.

c. Eficienţa dializei

Stabilită prin criterii clinice şi biochimice, eficienţa dializei nu prezintă nici o corelaţie cu vârsta, depinzând doar de durata dializelor şi de calitatea lor. Kt/V depinde de rata catabolismului proteic; vârstnicii, având producţie scăzută de creatinină, sunt mai uşor de adus la valori mici ale creatininei serice prin dializă.

4. Sarcina la bolnave dializate şi transplantate renal

Pacientele cu transplant renal reuşit, aflate sau nu în tratament imunosupresor, au şanse mari de a putea duce sarcina la termen şi de a naşte normal copii sănătoşi. La bolnavele aflate în program de dializă sarcina este rar întâlnită (1%), naşterea normală fiind o raritate (20% din sarcini), ca şi supravieţuirea fătului (20% din naşteri).

a. Diagnosticul pozitiv de sarcină este pus cu întârziere datorită neregularităţii ciclului menstrual şi prezenţei simptomatologiei dispeptice uremice. Testul rapid de sarcină nu este concludent, uremicele având nivele crescute ale subunităţilor beta ale HCG chiar în afara sarcinii. Testul este valabil la bolnavele transplantate renal.

b. Controlul sarcinii la bolnavele dializate

(1) Hipertensiunea arterială reprezintă un risc major. Valorile vor fi monitorizate zilnic, metodele de tratament permise fiind:

- ultrafiltrarea optimă, ţinând cont de greutatea uscată;
- alfa-metildopa;
- beta-blocante;
- labetalol sau hidralazină pentru crizele HTA în cursul naşterii;
- nifedipina: păstrată de rezervă, pentru HTA rezistentă.

NU se vor folosi IEC: risc de avort şi teratogeneză (deformări osoase, oligurie neonatală).

(2) Anemia

Se menţin nivele ale Hb > 10 g%. Necesarul de eritropoietină este crescut; eritropoietina nu traversează placenta. Doza zilnică de folat este 1,8 mg. Se evită transfuziile datorită riscurilor de încărcare volemică şi ascensiune hipertensivă.

(3) Prescripţia de dializă

Hemodializa optimă indicată este cea intensivă, zilnică: asigură un nivel constant al retenţiei azotate şi al electroliţilor, precum şi UF adecvată.

CAPD are avantajul de a asigura stabilitate hemodinamică şi metabolică. Capacitatea de schimb peritoneal nu este afectată de sarcină până în trimestrul III.

(4) Naşterea prematură apare frecvent la dializate. Din trimestrul II se vor monitoriza contracţiile uterine; în tratamentul contracţiilor premature se utilizează beta-mimetice (la bolnave normotensive), indometacin (cu controlul ecografic al cordului fătului - risc de IVD), magneziu (risc de acumulare).

c. Sarcina la bolnavele transplantate renal

- durata sarcinii este mai scurtă decât la populaţia sănătoasă;
- drogurile imunosupresoare cresc riscul anomaliilor congenitale; dozele se reduc pentru prednison şi azatioprină, nu şi pentru ciclosporină;
- sarcinile apărute în apropierea datei transplantului au risc crescut de prematuritate şi greutate mică a fătului;
- influenţa sarcinii asupra rinichiului transplantat este controversată:
  - sarcina determină hiperfiltrare glomerulară, care se adaugă unei RFG deja crescute în grefă, ceea ce face mai rapidă evoluţia către scleroză, grăbind deteriorarea grefei;
  - gravidele cu creatininemie superioară normalului în momentul concepţiei (1,5-2,5 mg%) prezintă risc mai mare de HTA şi deteriorare renală; la 1/3 din cazuri aceste modificări fiind ireversibile;
  - gravidele cu creatininemie > 3 mg% în momentul concepţiei au un grad foarte mare de risc matern, dar şi fetal;
- HTA a mamei transplantate evoluează imprevizibil.

d. Naşterea

Naşterea prematură este frecventă (50%)la gravidele dializate sau transplantate renal, factori de risc extrem de importanţi fiind HTA şi gradul de IR (valoarea creatininei plasmatice).Transplantul renal în fosa iliacă nu constituie un impediment pentru naşterea pelvină. Rata cezarienelor este similară celei din populaţia normală.

e. Nou născuţii

(1) Greutatea

La mamele transplantate renal greutatea medie a fătului este normală (aproximativ 2500 g). Mamele dializate nasc frecvent feţi prematuri şi hipotrofici (hipotrofie = < G normală la nou născuţi). HTA şi dializa constituie cei mai importanţi factori de risc pentru greutatea mică a fătului.

(2) Mortalitatea infantilă

Este direct proporţională cu prematuritatea; este redusă la bolnavele transplantate, dar crescută la dializate (10%) paralel cu valoarea creatininemiei pe parcursul sarcinii.

(3) Anomalii congenitale

Riscul acestora este crescut la mamele transplantate care fac tratament cu Azatioprină în doze mari, dar nu se situează mult deasupra valorilor statistice din populaţia normală.

(4) Alăptarea

Este interzisă mamelor în tratament cu Ciclosporină (trece în laptele matern).

f. Concluzii

- Evoluţia cea mai bună, din punct de vedere al cursului sarcinii, dar şi al sănătăţii fătului, este consemnată la bolnavele cu transplant reuşit de la donator viu înrudit.
- Sarcina este rară la femeile dializate; apariţia ei trebuie prevenită prin anticoncepţionale orale sau, dacă acestea sunt contraindicate (HTA), prin anticoncepţionale locale; folosirea de sterilet se însoţeşte de risc de sângerare datorită heparinei folosite în dializă. Riscul de avort spontan este foarte crescut în toate trimestrele sarcinii.

● În cazul apariţiei sarcinii la o femeie dializată, trebuie luate anumite măsuri:

- creşterea duratei şedinţelor de HD cu 50% şi, dacă este posibil, efectuarea de HD de 5 ori/săptămână în scopul de a menţine ureea sanguină predialitică la 60-80 mg/dl;
- dialize cu bicarbonat;
- evitarea HTA în timpul HD: evitarea fluctuaţiilor de volum plasmatic prin limitarea creşterii în greutate interdialitice la maxim 1 kg;
- tratarea HTA; medicamente permise: alfametildopa, clonidină, beta blocante, labetalol; medicamente contraindicate: IEC (risc crescut de avort spontan şi de deformări osoase ale fătului);
- menţinerea Ht la minim 30% prin tratament cu EPO;
- monitorizarea saturaţiei în Fe;
- administrarea de acid folic 1,8 mg/zi;
- dietă cu 1-1,5 g de proteine/zi, 30-35 kcal/kg/zi, 1500 mg Ca/zi;
- monitorizarea ecografică a dezvoltării fătului.

5. Pacienţii HIV (+)

- nu necesită aparate separate dar, după fiecare şedinţă de HD, acestea trebuie curăţate la exterior cu hipoclorit şi în interior cu formaldehidă;
- sunt necesare precauţii din partea personalului sanitar la recoltările sanguine sau a altor lichide (ascită, urină etc);
- deşi saliva nu este implicată în transmiterea HIV, pentru a evita resuscitarea gură la gură în caz de stop respirator, sunt necesare, la îndemână, baloane de resuscitare;
- bolnavii cu diaree sau afecţiuni respiratorii acute trebuie izolaţi de ceilalţi pacienţi;
- multiple probleme de abord vascular la cei cu abuz de droguri i.v. în antecedente;
- malnutriţia este frecventă.

6. Bolnavi cu insuficienţă hepatică

- fac frecvent hipotensiune în timpul HD, necesitând cantităţi crescute de albumină desodată, manitol sau ser;
- datorită hipotensiunii din cursul HD, UF este dificil de efectuat, ceea ce antrenează creşterea ascitei;
- se preferă HD cu bicarbonat celei cu acetat, care necesită metabolizare hepatică;
- la cei cu diateză hemoragică, doza de heparină trebuie micşorată sau nu se utilizează anticoagulant.

La bolnavii hemodializaţi timp îndelungat apare frecvent **ascită;** etiologia ei este multifactorială: ciroză hepatică, TBC, hiperhidratare, infecţii, peritonită, hemosideroză, hipertensiunea portală, sindrom nefrotic. Reducerea ascitei se poate obţine prin extragerea lichidului din cavitatea peritoneală cu ajutorul unei pompe şi readministrarea ei i.v. după ce a trecut printr-un dializor.

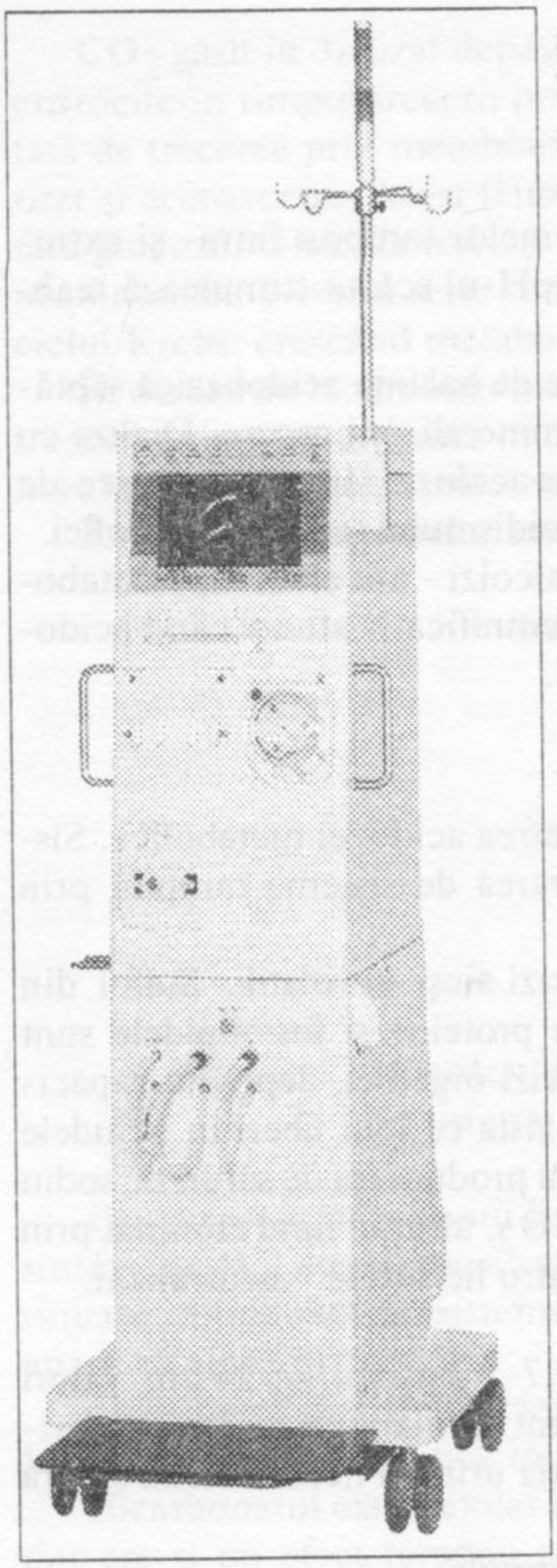
H. HEMODIALIZA LA DOMICILIU

Poate fi o alternativă a HD în spital (în centrul de HD). Selecţia bolnavilor se face în funcţie de educaţia medicală a pacientului, starea civilă, capacitatea de a acumula cunoştinţe, disponibilitatea, ca ajutor, a unui membru al familiei sau a unei asistente medicale, motivaţia bolnavului de a face HD la domiciliu, condiţiile de apă, electricitate etc. de la domiciliu.

Contraindicaţiile principale: afectarea cardiacă severă cu aritmii sau angină în timpul HD, diferite handicapuri fizice - cecitate, surditate şi mai ales complianţa scăzută a pacientului cu HD la domiciliu.

Este necesar un bun acces vascular, de obicei fistulă nativă, pe care bolnavul să şi-o puncţioneze cu uşurinţă după antrenament, la primele HD, în spital.

Cu excepţia copiilor mici şi a vârstnicilor singuri, HD la domiciliu se poate face practic la orice vârstă. La vârste prepubertare se preferă un ajutor medical plătit pentru puncţionarea fistulei, acest lucru fiind adesea un stress emoţional pentru copil sau membrii familiei.



Aparat de dializă Nipro

Cel mai important aspect este capacitatea bolnavului de a învăţa tehnica HD; acest lucru ţine de inteligenţă şi de motivaţia bolnavului, de dorinţa sa de independenţă. **Antrenarea bolnavului** durează circa 3-6 săptămâni şi cuprinde:
- învăţarea puncţionării fistulei;
- informaţii cu privire la dietă, tratament medicamentos;
- învăţarea exactă a modului în care are loc şedinţa de HD, a accidentelor şi incidentelor ce pot apărea în cursul şedinţei şi modul de rezolvare a lor. La primele lecţii, pacientul este ajutat de personal medical, apoi este lăsat din ce în ce mai singur până învaţă; se pot folosi materiale scrise, filme, casete audio, postere;
- telefon disponibil pentru a putea apela oricând la spital.

Pe termen lung, bolnavul trebuie să facă controale lunare nefrologice clinice şi paraclinice. Trebuie să-şi alcătuiască singur protocoalele de HD, pe care să le prezinte medicului la control. Este necesar un serviciu organizat de aprovizionare cu materiale consumabile la domiciliul pacientului. Preferabil, la fiecare 6 luni-1 an, o asistentă medicală să se deplaseze la domiciliul bolnavului pentru a supraveghea o şedinţă de HD.

Avantajele HD la domiciliu constau în:
- independenţa bolnavului, o mai bună acomodare, complianţă la dietă;
- posibilitatea automodificării programului de HD (de exemplu efectuarea în timpul somnului), a duratei etc;
- durată medie de supravieţuire mai mare decât la bolnavii dializaţi la spital şi chiar decât cei aflaţi în tratament prin CAPD.

Dezavantajul principal este financiar; aprovizionarea cu aparate de dializă, materiale consumabile, pregătirea bolnavului sunt posibile în ţările dezvoltate, cu sistem de asigurări. Comparat cu costul HD la spital, după 14-15 luni de tratament, cheltuielile se amortizează, HD la domiciliu fiind, pe termen lung, mai ieftină decât HD în spital.

I. SUPRAVIEŢUIREA PE TERMEN LUNG A PACIENŢILOR HEMODIALIZAŢI CRONIC

În ultimele 2 decade, durata medie de viaţă (DMV) a hemodializaţilor cronic a fost de 15-20 ani.

În funcţie de vârsta la care s-a iniţiat HD, DMV cea mai mare o au bolnavii între 35-45 ani, urmată de cei între 15-35 ani; cea mai mică - la vârste sub 15 ani şi peste 65 ani.

În funcţie de boala renală de bază, DMV scade progresiv în ordinea: GNC, PNC, boală polichistică renală, nefropatii vasculare, nefropatie diabetică.

Cele mai frecvente cauze de deces sunt în ordine descrescândă: boli cardiace, afecţiuni vasculare, cauze infecţioase, suicid, boli hepatice.

XII. ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC (EAB) ÎN HEMODIALIZĂ

A. ACIDOZA METABOLICĂ

Acidoza este o caracteristică a IRC; compensarea ei parţială se face prin activarea sistemelor tampon:

- extracelulare;
- extra- şi intracelulare;
- intracelulare şi osoase;
- osoase.

Diminuarea încărcării acide permite completarea sistemelor tampon intra- şi extracelulare; calciul pierdut din oase nu este complet înlocuit. pH-ul scăzut stimulează reabsorbţia osoasă şi creşte activitatea PTH-ului circulant.

La dializaţi, participarea acestor sisteme tampon depinde de balanţa acidobazică săptămânală; negativarea balanţei are efecte nefavorabile asupra mineralizării osoase. Dializa cu bicarbonat - comparativ cu cea cu acetat- corectează mai bine acidoza, iar nivelele serice ale PTH-ului sunt scăzute, reducându-se frecvenţa hiperparatiroidismului şi a osteodistrofiei.

Acidoza metabolică - stimul pentru sinteza de glucocorticoizi - are efect hipercatabolic proteic; nivelul plasmatic al ureei şi acidului uric scade semnificativ atunci când acidoza pacienţilor cu IRC este corectată prin restricţie proteică.

B. EAB ÎN HEMODIALIZĂ

1. Mecanismele corecţiei acido-bazice

Unul din scopurile fundamentale ale dializei este corectarea acidozei metabolice. Sistemele tampon fiziologice trebuie refăcute prin administrarea de sisteme tampon prin membrana de dializă.

Dieta şi metabolismul sunt surse potenţiale pentru acizi ficşi nevolatili. Sulful din grupările sulfurice este oxidat în acid sulfuric; fosfatul din proteine şi fosfolipidele sunt metabolizate în acid fosforic şi în final se produc în exces acizi organici, depăşind capacitatea de metabolizare a oragnismului. Aceşti acizi nu pot exista ca ioni liberi în lichidele organismului, fiind rapid tamponaţi mai ales de bicarbonat, cu producerea de săruri de sodiu şi acid carbonic. Acesta din urmă este transformat în apă şi CO_2, ultimul fiind eliminat prin plămâni. Prin acest mecanism se pierd echivalenţi bazici pentru fiecare H^+ neutralizat.

2. Producerea şi eliminarea acizilor

La pacienţii uremici, sinteza endogenă de acizi este de 0,7-1,2 mmol/kg/24 ore, valori dependente în principal de dietă şi metabolism. Valorile sunt similare cu cele ale individului normal, dar la subiecţii normali raportul dintre excreţia urinară netă de acizi şi rata catabolismului proteic (RCP) este constant şi egal cu 0,77.

Acumularea interdialitică de H^+ se poate calcula din formula:

$H^+Gx = RCP \times 0,77 \times N$

H^+Gx = generarea interdialitică de H^+/mmol

RCP = se măsoară în g/kg/24 ore

N = numărul de zile dintre două dialize

Prin HD nu se pot elimina mari cantităţi de H^+ liberi datorită concentraţiei lor plasmatice scăzute (sunt rapid tamponaţi), astfel încât este necesară prezenţa unui flux de echivalenţi alcalini - acetat sau bicarbonat - dinspre dializat spre sânge pentru refacerea sistemelor tampon folosite. Pentru aceasta, cantitatea de sisteme tampon administrate trebuie să fie cel puţin egală cu producţia globală de acizi.

Acetatul este metabolizat în ciclul Krebs şi convertit în bicarbonat; 20% este folosit pentru refacerea rezervelor organismului, iar 80% se pierde prin membrana de dializă, fapt ce duce la eliminarea semnificativă de CO_2:

$$CO_2 + H_2O \Leftrightarrow H_2CO_3 \Leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

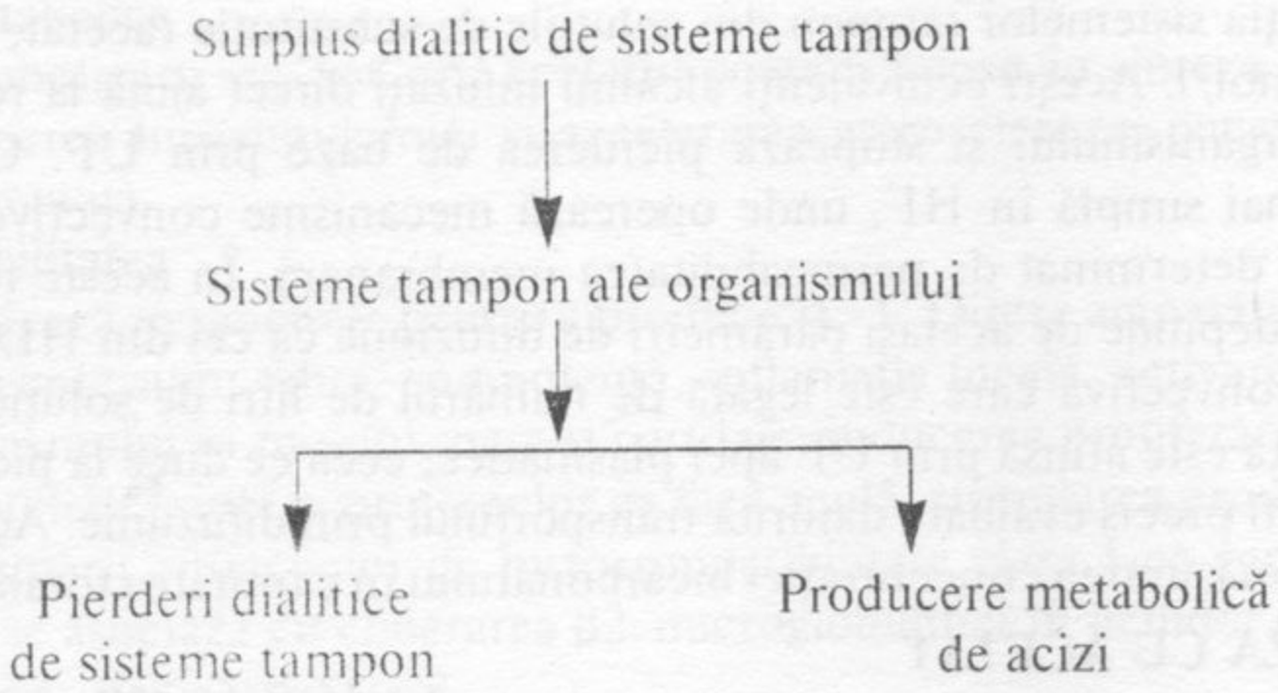
CO_2 se elimină ca bicarbonat şi ca gaz dizolvat (0,2-0,3 mmol/min). Deoarece CO_2 dizolvat este neutru şi nu afectează EAB, pierderea sa ca bicarbonat influenţează puternic EAB, creând în organism o acumulare echimolară de H^+. În cazul dializei cu acetat, rata globală dialitică a transferului de masă pentru CO_2 este 3 mmol/min şi are loc în două moduri:

- transferul CO_2 dizolvat ca gaz neutru;
- transferul CO_2 ca bicarbonat.

CO_2 găsit în dializat depăşeşte concentraţia celui din sânge deoarece el este generat în eritrocite în timpul trecerii prin dializor. O altă sursă generatoare de acizi este reprezentată de trecerea prin membrană a anionilor unor acizi organici ca lactat, beta-hidroxibutirat şi acetoacetat. Acest fenomen este observat atunci când se folosesc soluţii de dializă fără glucoză. Glucoza trece şi ea în dializat; glicemia scade şi induce o scădere paralelă a insulinemiei. Nivelul seric redus al insulinei limitează rata metabolismului acetatului în ciclul Krebs, crescând metaboliţii intermediari sau cetonele şi AG via căi alterne.

În dializa cu bicarbonat nu se pierde bicarbonat seric, iar pierderile de baze se datoresc trecerii anionilor organici în dializat, fiind mai scăzute decât în dializa cu acetat. Echilibrul final al bicarbonatului va depinde de gradientul de concentraţie plasmă/dializat.

3. Echilibrul sistemelor tampon



Pentru menţinerea unui EAB optim, rezultatul acestei balanţe trebuie să fie zero. Dacă sinteza de H^+ depăşeşte surplusul sistemelor tampon din dializă, aciditatea va fi în continuare tamponată de sistemele intracelulare, iar dacă sistemele tampon sunt în exces, apare alcaloză metabolică.

La iniţierea dializei, pacienţii prezintă un mare deficit de sisteme tampon datorită unei lungi perioade predialitice în care balanţa H^+ a fost pozitivă.

Bicarbonatul extracelular nu modulează numai concentraţia H^+ (pH) din acest spaţiu, dar are şi un efect tampon asupra sistemelor tampon intracelulare care reglează pH-ul intracelular, astfel încât spaţiul aparent al bicarbonatului (volumul său de distribuţie) este în mod normal de 40-50% din greutatea corporală totală (aproape dublu faţă de volumul extracelular). Spaţiul aparent al bicarbonatului scade în acidoza respiratorie (pH redus, bicarbonat crescut) şi creşte în alcaloza respiratorie (pH crescut, bicarbonat scăzut), depinzând deci de bicarbonatul sanguin.

În cazul apariţiei **alcalozei postdialitice** cu bicarbonat plasmatic > 30 mmol/l şi pH sanguin > 7,55 (cefalee, greaţă, vărsături, letargie şi depozitarea calciului în ţesuturile moi) se reduce concentraţia bicarbonatului din dializat. În cazul folosirii soluţiei de dializă cu 31 mmol/l bicarbonat şi 5 mmol/l acetat se înregistrează o insuficientă corecţie a acidozei metabolice. După iniţierea dializei nu mai apare retenţia acizilor şi nici depleţia sistemelor tampon, pacienţii având o acidoză uşoară, dar constantă.

4. Suplimentarea orală de baze

Administrarea orală interdialitică de alcaline impune individualizarea absorbţiei intestinale, a volumului de distribuţie al bicarbonatului, posibilei interferenţe cu alte medicamente.

B. FACTORI CARE INFLUENŢEAZĂ ECHILIBRUL SISTEMELOR TAMPON ÎN DIALIZĂ

1. Transportul prin difuziune

Cantitatea de acetat care difuzează prin membrana dializorului depinde de gradientul de concentraţie dintre dializat şi sânge, de suprafaţa şi materialul membranei de dializă, de temperatură. Concentraţia de 35-38 mmol/l acetat în soluţia de dializă este suficientă

pentru tamponarea întregii cantităţi de acid produse. La începutul dializei, acetatemia este de 0,1 mmol/l, ceea ce creează un gradient favorabil trecerii acetatului din dializat spre sânge. Rata de conversie a acetatului în bicarbonat este cuprinsă între 2,5 şi 5,5 mmol/min; această conversie previne dispariţia gradientului dintre sânge şi soluţia de dializă, care are loc cu acumularea de acetat. Creşterea transferului de masă pentru acetat poate depăşi capacitatea metabolică maximă a organismului, acetatemia putând atinge valori chiar de 10 mmol/l (risc vital). Când se foloseşte dializat cu bicarbonat, gradientul de concentraţie sânge/dializat este de 6-20 mmol/l, favorizând trecerea sistemelor tampon prin membrană. Acest gradient trebuie să asigure un flux de bicarbonat suficient pentru a reface rezervele tampon ale organismului fără a induce alcaloză la sfârşitul dializei. Concentraţia bicarbonatului din soluţia de dializă este cuprinsă între 30 şi 38 mmol/l.

2. Transportul prin convecţie

Concentraţia sistemelor tampon din soluţiile de substituţie (acetat, lactat, bicarbonat) este 35-60 mmol/l. Aceşti echivalenţi alcalini infuzaţi direct ajută la refacerea sistemelor tampon ale organismului şi stopează pierderea de baze prin UF. Calcularea balanţei bazelor este mai simplă în HF, unde operează mecanisme convective pure, transportul solviţilor fiind determinat de permeabilitatea membranară. În aceste tehnici terapeutice, balanţa finală depinde de aceiaşi parametri de difuziune ca cei din HD, la care se adaugă componenta convectivă care este legată de numărul de litri de soluţie înlocuiţi. În HD greutatea uscată este atinsă prin UF apei plasmatice, ceea ce duce la pierderi de bicarbonat care nu pot fi precis evaluate datorită transportului prin difuziune. Aceste pierderi pot fi apreciate prin măsurarea concentraţiei bicarbonatului în cantitatea totală de dializat folosit.

C. DIALIZA CU ACETAT

1. Efectele asupra statusului acido-bazic

Dializa cu acetat se caracterizează prin trecerea acetatului în sânge şi pierderi concomitente de bicarbonat în dializat. În primele 30 minute de dializă metabolizarea acetatului nu este atât de rapidă încât să echilibreze pierderile de bicarbonat, ceea ce duce la scăderea HCO_3^- şi a pH-ului, accentuând acidoza metabolică. Ulterior, creşte rata de utilizare a acetatului, contrabalansând pierderile de bicarbonat; scade progresiv pCO_2, creşte pH-ul sanguin şi apare o stabilitate relativă a bicarbonatului plasmatic. Acetatemia la sfârşitul şedinţei de dializă atinge valoarea de 5 mmol/l. După dializă pH-ul sanguin şi HCO_3^- cresc rapid, în timp ce CO_2 ajunge la valorile predialitice. Aceste efecte depind de scăderea brutală a bicarbonatului pierdut prin dializor şi de metabolizarea completă a acetatului acumulat în organism. Între dialize, pH-ul sanguin şi bicarbonatemia scad progresiv, concordant cu producerea metabolică de acizi şi acumularea acestora. La un pacient de 60 kg, cu un volum teoretic de distibuţie al HCO_3^- de 35 litri, bicarbonatul plasmatic scade cu aproximativ 2 mmol/zi, în timp ce producţia de acid este de 70 mmol şi este complet tamponată de bicarbonat. Bicarbonatul plasmatic ante-dializă este cu 4-6 mmol mai scăzut decât valorile obţinute la sfârşitul dializei anterioare.

2. Efectele asupra ventilaţiei

Acetatul din dializă scade semnificativ pO_2 arterial pe toată durata şedinţei (scădere medie de 14 mmHg). Postdialitic, într-o oră sau două, pO_2 revine la valorile predialitice. Această hipoxemie indusă dialitic este importantă în apariţia unor simptome intradialitice (mai ales hipotensiunea arterială), mai evidente la pacienţii cu funcţie cardio-pulmonară compromisă.

Ipoteze ale apariţiei hipoxemiei:

- creşterea intradialitică a pH-ului sanguin induce o creştere a afinităţii Hb pentru O_2, situaţie în care, deşi se menţin constante pO_2 şi oxigenul sanguin, scade eliberarea O_2 către ţesuturi. Dar variaţiile pH şi ale 2,3-difosfogliceratului eritrocitar, precum şi a fosfaţilor intracelulari nu sunt suficiente pentru a explica complet hipoxemia indusă de dializă.
- hipoxia ar depinde şi de microemboliile pulmonare cu microagregate circulante formate din trombocite, leucocite şi fibrină derivate din interacţiunea sânge/membrană.

• pierderea CO_2 prin membrana dializorului ar fi cauza principală a hipoventilaţiei şi hipoxemiei.

Hipoxemia indusă de dializă este un fenomen multifactorial, incomplet elucidat, cu doi determinanţi majori: administrarea de acetat, metabolizarea lui şi pierderea CO_2 prin dializor.

3. Efectele cardiovasculare

Ipotezele propuse pentru a explica **vasodilataţia** produsă de acetat:

- interacţiunea acetatului cu calciul ionizat necesar contracţiei musculaturii vasculare;
- efect vasodilatator direct al unor metaboliţi ai acetatului (adenozina sau adenozin nucleotidele):

Ca răspuns la vasodilataţie, creşte debitul cardiac pentru menţinerea presiunii arteriale (acest răspuns este alterat la pacienţii cu afectare cardiacă). Hipotensiunea apare datorită insuficientei creşteri a debitului cardiac pentru compensarea vasodilataţiei.

4. Efectele metabolice

În timpul metabolizării via AcCoA, acetatul poate fi folosit în sinteza lipidelor, contribuind la producerea hiperlipidemiei şi accelerarea aterosclerozei pacienţilor dializaţi (fenomen încă discutat).

5. Biocompatibilitatea

Acetatul stimulează monocitele pentru a produce IL-1. Dintre activităţile biologice ale acesteia, mai frecvente sunt: febră, somnolenţă, inflamaţie locală, activarea limfocitelor, stimularea catabolismului în muşchi, oase şi cartilaje, inducerea proliferării fibroblastelor şi a celulelor endoteliale, sinteza proteinelor de fază acută, stimularea producerii de IL-2, amplificarea exprimării antigenelor de histocompatibilitate clasa I pe suprafaţa celulară (acest ultim efect se asociază cu eliberarea β2-microglobulinei în lichidul extracelular).

D. DIALIZA CU BICARBONAT

1. Efectele asupra statusului acido-bazic

În dializă pH-ul sanguin şi bicarbonatemia cresc progresiv, iar pCO_2 are valori stabile sau uşor crescute. La sfârşitul dializei se observă o alcaloză metabolică uşoară (gradul ei depinde de balanţa bicarbonatului total şi statusul acido-bazic predialitic). Până la următoarea dializă, bicarbonatemia scade progresiv (spre deosebire de dializa cu acetat). Predialitic, pacienţii prezintă un status acido-bazic aproape normal, cu o uşoară acidoză în pofida balanţei pozitive a sistemelor tampon.

2. Efectele asupra ventilaţiei

Hipoxemia este mai puţin severă ca în dializa cu acetat; la pacienţii la care concentraţia bicarbonatului în dializat depăşeşte 37 mmol/l se observă o alcalinizare rapidă cu hipoventilaţie compensatorie.

3. Efectele cardiovasculare

Dializa cu bicarbonat asigură o mai mare stabilitate presiunii arteriale prin menţinerea rezistenţei vasculare sistemice, a debitului cardiac şi a frecvenţei cardiace. Acestea s-ar explica prin absenţa efectului vasodilatator al acetatului şi prin efectul favorabil al alcalozei asupra reactivităţii vasculare.

4. Efectele asupra metabolismului

Bicarbonatul nu are efecte metabolice semnificative.

E. HEMOFILTRAREA (HF)

Sistemele tampon folosite cel mai frecvent în soluţiile de substituţie din HF sunt acetatul şi lactatul cu o concentraţie de 40 mmol/l. pO_2, pCO_2, pH-ul şi bicarbonatul au o evoluţie similară celei din HD cu acetat (pO_2 scade moderat, pCO_2 rămâne stabilă, pH-ul şi bicarbonatul cresc progresiv). Concentraţia plasmatică a bicarbonatului şi pCO_2 sunt semnificativ mai crescute în HF. Hemofiltrarea corectează mai bine statusul acido-bazic decât HD cu acetat. Conversia acetatului în bicarbonat este mult mai mare în HF. La sfârşitul şedinţei bicarbonatemia este strict corelată cu concentraţia bicarbonatului din soluţia de substituţie (soluţiile pot avea concentraţia în bicarbonat de 30, 35 şi 40 mmol/l) şi cu spaţiul aparent de distribuţie al acestuia.

F. HEMODIAFILTRAREA (HDF)

HDF clasică folosea o soluţie de dializă cu acetat şi 9 litri de soluţie de substituţie care conţinea lactat în concentraţie de 40 mmol/l. Ulterior s-a observat o mai mare stabilitate cardiovasculară la înlocuirea acetatului cu bicarbonat. Pierderile de bicarbonat se corelează cu cantitatea ultrafiltrată. Cantitatea de sisteme tampon folosită pentru soluţiile de substituţie este suficientă pentru menţinerea unui EAB adecvat.

G. TERAPIA CONTINUĂ

HF arterio-venoasă continuă (CAVH) şi tehnicile derivate sunt folosite pe scară largă pentru tratamentul IRA la pacienţii cu stare generală alterată. Corectarea acidozei acestor pacienţi se realizează prin balanţa sistemelor tampon dintre pierderile prin UF şi administrarea soluţiilor de substituţie. Pierderile de bicarbonat se determină prin măsurarea concentraţiei acestuia în ultrafiltrat prin formula:

$HCO_3(f) = UF \times HCO_3^-(p) \times 1,124$;

$HCO_3(f)$ = concentraţia HCO_3^- în ultrafiltrat;

$HCO_3(p)$ este concentraţia HCO_3^- în plasmă;

1,124 este coeficientul de selecţie pentru bicarbonat.

Când CAVH se practică fără soluţii de substituţie (pentru reducerea supraîncărcării lichidiene), pierderile de bicarbonat sunt compensate prin scăderea volumului său de distribuţie, concentraţia plasmatică a acestuia nemodificându-se semnificativ.

Când CAVH se foloseşte pentru corectarea acidozei metabolice, cantitatea de HCO_3^- din soluţia de substituţie trebuie să o depăşească pe cea pierdută prin ultrafiltrare.

În HD arterio-venoasă continuă (CAVHD) sistemele tampon din dializat asigură un EAB cvasifiziologic. Frecvent se folosesc soluţii de dializă cu lactat sau bicarbonat (utilizarea acetatului este limitată datorită reacţiilor adverse hemodinamice).

H. CONCLUZII

Corecţia acidozei metabolice la dializaţi nu este încă optimizată. Dializa cu acetat a fost aproape complet înlocuită de dializa cu bicarbonat.

XIII. COMPLICAŢIILE ACUTE ALE HEMODIALIZEI

Accidentele acute din cursul HD trebuie înţelese din punct de vedere al mecanismului patogenic, al mediatorului intermediar şi al consecinţei fiziopatologice care determină simptomul acut. De exemplu, în cazul hipotensiunii arteriale, scăderea osmolarităţii (factorul patogenic) afectează mediatorul (scăderea vasopresinei) care induce modificări fiziopatologice (scăderea RVP) cu hipotensiune arterială (hTA). Dacă aceste mecanisme nu sunt înţelese, orice modificare a procedurii dialitice sau a terapiei aplicate pacientului vor fi empirice şi, adesea, fără eficienţă.

A. HIPOTENSIUNEA ARTERIALĂ (hTA)

În tabelul de mai jos sunt prezentaţi posibilii factori implicaţi în etiopatogenia hTA de hemodializă (HD).

1. Clinica

Hipotensiunea de HD apare mai frecvent la persoane cu greutate corporală mică, vârstă > 65 ani, cu afecţiuni cardiovasculare. În funcţie de modul de apariţie pot fi descrise două tipuri de hTA de HD:

- hTA gradată: TA scade progresiv în timpul HD.
- hTA bruscă: TA scade brusc.

Din punct de vedere al alurii ventriculare (AV), în timpul accidentului se pot descrie alte două tipuri de hTA:

- colaps cu tahicardie - se asociază cu creşterea AV şi scăderea volumului bătaie.
- colaps cu bradicardie - se datorează creşterii bruşte a acţiunii vagale în timpul HD şi se datorează reflexului Bezold-Jarisch.

2. Fiziopatologie

Factorii implicaţi în producerea hTA de HD sunt:

a. Ultrafiltrarea crescută - determină scăderea volumului extracelular. În cursul ultrafiltrării lichidul este extras iniţial din spaţiul intravascular; pentru a preveni hipovolemia, o anumită cantitate de lichid trece din interstiţiul hiperhidratat în spaţiul intravascular. Hipotensiunea secundară ultrafiltrării crescute apare mai frecvent la bolnavii deshidrataţi decât la cei hiperhidrataţi sau normohidrataţi.

b. Modificările intradialitice ale volumului intravascular şi interstiţial

În timpul ultrafiltrării, lichidul scos din spaţiul intravascular este înlocuit de lichid din spaţiul interstiţial, care intră în spaţiul intravascular. Ca urmare, la sfârşitul HD, scăderea este mai mare în spaţiul interstiţial decât în cel intravascular. Reumplerea spaţiului intravascular depinde de gradul de hidratare al spaţiului interstiţial; stările de hiperhidratare se asociază cu o mai bună reumplere a spaţiului intravascular. Pe măsură ce are loc ultrafiltrarea şi volumul interstiţial scade gradat, rata de reumplere a spaţiului intravascular scade. Aceasta explică de ce hTA apare mai frecvent în a 2-a jumătate a HD şi se datorează dereglării bruşte a mecanismelor de reglare a TA în prezenţa unui volum plasmatic scăzut.

Incidenţa hTA este scăzută dacă se foloseşte dializat cu Na crescut, în special cu bicarbonat, care asigură o mai bună refacere a volumului plasmatic.

c. Tonusul vascular

La unii pacienţi, hTA este determinată de scăderea paradoxală a tonusului simpatic; între HD, activitatea simpatică este normală.

d. Neuropatia autonomă

La bolnavii dializaţi există o deficienţă a activităţii parasimpatice şi o sensibilitate scăzută a baroreceptorilor.

e. Dializatul

HD cu acetat, spre deosebire de cea cu bicarbonat, se însoţeşte mai frecvent de hTA în cursul HD; aceasta se datorează efectului venodilatator al acetatului şi nu afectării contractilităţii miocardice. Acetatul nu are efect deprimant pe contractilitatea miocardică. Deşi Ca creşte contractilitatea miocardică şi RVP, nu s-a evidenţiat o incidenţă diferită a hTA de HD în HD cu dializat cu Ca scăzut faţă de cele cu Ca crescut.

3. Tratament

a. Profilaxia hTA

- creşteri mici de greutate interdialitice prin restricţie de lichide şi de Na;
- controlul glicemiei la diabetici;
- evitarea alimentării imediat înainte de HD (datorită vasodilataţiei din teritoriul splahnic pe care o produce şi care duce la hipovolemie);
- evitarea administrării înainte de HD de medicamente antihipertensive, la bolnavi cu tendinţă la hTA;
- modificarea procedurii de HD: dialize mai lungi cu ultrafiltrare (UF) mai lentă; scăderea debitului fluxului sanguin: HD cu UF controlată; dializat cu Na crescut sau Ca crescut; HD secvenţială (cu separarea UF de dializă); scăderea temperaturii dializatului; HD cu bicarbonat sau trecerea pe CAPD;
- manevre farmacologice:

● administrarea de albumină 20-25% în primele 15-30 de minute ale HD (permite mobilizarea fluidului în exces care apoi este scos prin UF);

● administrare de O_2 pe sondă nazală;

● administrare de manitol - previne hTA de HD, dar nu poate fi administrat mult timp datorită riscului acumulării;

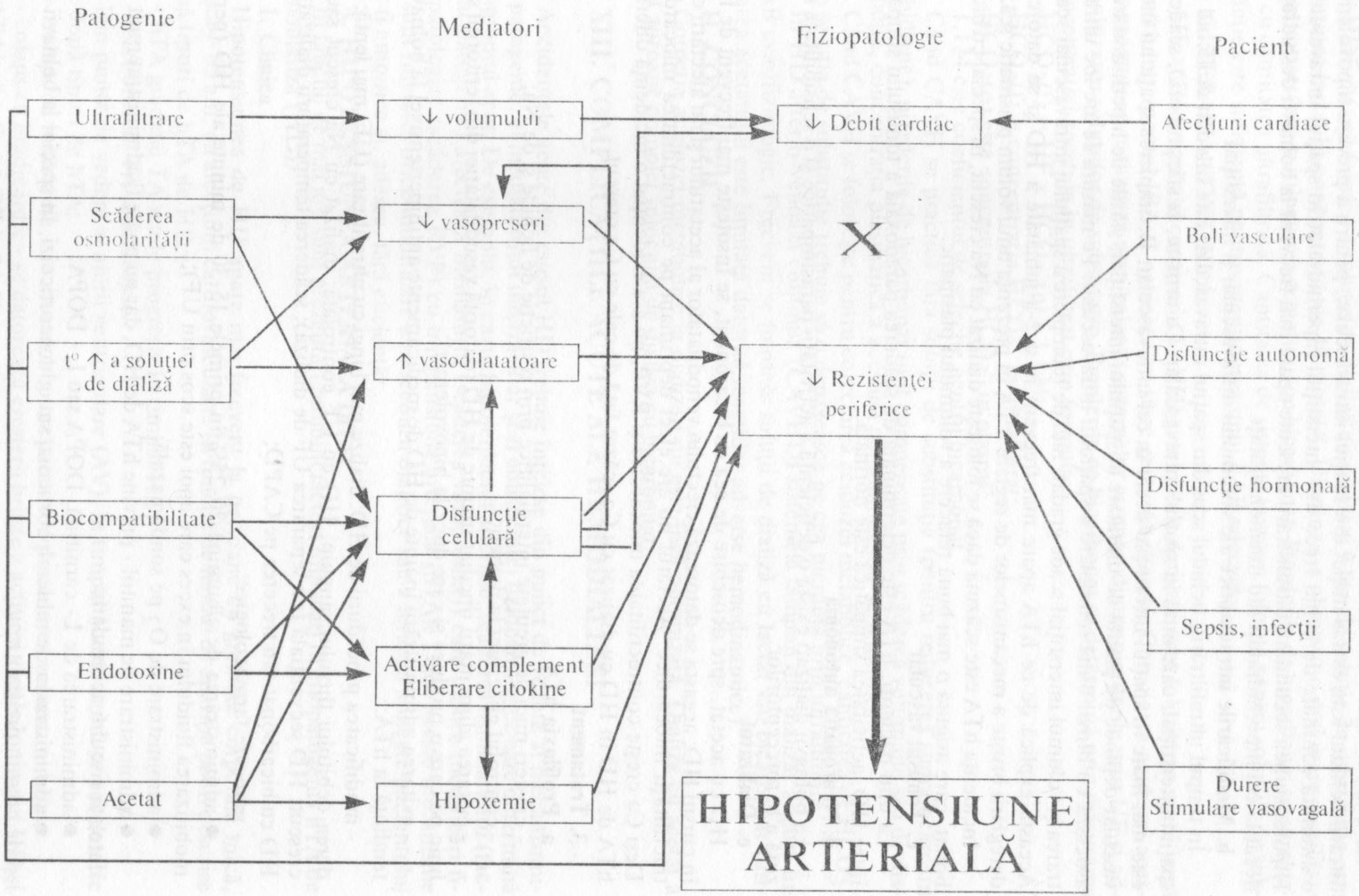
● administrarea de L- carnitină, DOPA sau L - DOPA;

● administrarea de mineralocorticoizi sau glucocorticoizi, în special la bolnavii cu K seric crescut predialitic;

● AINS, prin scăderea PG circulante şi scăderea eliberării PG, pot preveni hTA;

● ridicarea membrelor inferioare poate facilita mobilizarea edemelor;

● corectarea anemiei prin transfuzii sau EPO.


Patogenie
Mediatori
Fiziopatologie
Pacient
Ultrafiltrare
Scăderea osmolarităţii
t° ↑ a soluţiei de dializă
Biocompatibilitate
Endotoxine
Acetat
↓ volumului
↓ vasopresori
↑ vasodilatatoare
Disfuncţie celulară
Activare complement
Eliberare citokine
Hipoxemie
↓ Debit cardiac
X
↓ Rezistenţei periferice
HIPOTENSIUNE ARTERIALĂ
Afecţiuni cardiace
Boli vasculare
Disfuncţie autonomă
Disfuncţie hormonală
Sepsis, infecţii
Durere
Stimulare vasovagală

b. Tratament curativ acut

● **Administrare de lichide**

Administrarea de soluţii izotone se însoţeşte de creşterea greutăţii şi necesitatea UF crescute, cu apariţia în continuare a hTA; în plus, între HD, excesul lichidian poate produce HTA, necesitând medicaţie hipotensoare. Se preferă:

- soluţie salină hipertonă NaCl 23% 10 ml, eventual asociată cu un agent oncotic;
- manitol 20% 50 ml - se poate acumula;
- Dextran 70% 100-500 ml. Există însă riscul acumulării în ganglionii limfatici, cord, glande suprarenale, măduva osoasă.

● **Administrare de substanţe vasoconstrictoare** - la bolnavi la care hTA se datorează vasodilataţiei - metaramină, fenilepinefrină, norepinefrină, lizin-vasopresină, cafeină, midodrină, amezinium.

B. HIPOXEMIA

Apariţia hipoxemiei intradialitice este frecventă şi se asociază cu o eliberare crescută de activator tisular al plasminogenului. Se însoţeşte de obicei de simptomatologie minimă, cu excepţia bolnavilor cu afecţiuni respiratorii, la care poate apărea decompensare respiratorie sau a celor cu afecţiuni cardiace, care pot prezenta crize de angină pectorală.

Fiziopatologie

1. Dializatul

Scăderea CO_2 cu hipoventilaţie secundară este mecanismul de producere a hipoxemiei. HD cu acetat se însoţeşte mai frecvent de hipoxemie decât cea cu bicarbonat. În timpul HD cu acetat, o cantitate crescută de CO_2 şi HCO_3^- se pierde la nivelul dializatului, ceea ce duce la hipocapnie, hipoventilaţie şi hipoxemie; participă şi consumul crescut de CO_2 pentru metabolizarea acetatului. Hipoxemia apare şi în HD cu bicarbonat datorită alcalinizării produse de HCO_3^-, ceea ce creşte afinitatea Hb pentru O_2.

2. Membrana de dializă

Contactul sângelui cu membrana de Cuprophan duce la sechestrarea pulmonară a leucocitelor, activarea C şi hipoxemie; acestea se produc prin mai multe **mecanisme:**

- activarea leucocitelor, prin intermediul C, cu exprimarea de adezine;
- polimerizarea actinei, cu creşterea rigidităţii leucocitelor şi captarea lor în patul capilar pulmonar;
- formarea de agregate între Tşi L, care interacţionează cu endoteliul (apare şi la alte tipuri de membrane).

C. CRAMPE MUSCULARE

Apar de obicei la membrele inferioare, sunt mai frecvente în a 2-a jumătate a HD şi sunt precedate de hTA. Uneori pot apare la câteva ore după terminarea HD. Sunt mai frecvente în HD cu UF crescută, în patogenia lor fiind implicate hipovolemia, hiperactivitatea mecanismelor vasoconstrictoare (secundare UF şi scăderii volumului plasmatic), hipoxia tisulară (datorată alcalozei tranzitorii din cursul HD) sau hipocalcemia.

Tratament

1. Administrarea de soluţii hipertone de dextroză, manitol, NaCl:

- dextroză 50% 50 ml;
- manitol 25% 100 ml;
- NaCl 23,5% 10-15 ml.

După administrarea de dextroză, respectiv NaCl pot apărea uşoară hiperglicemie, respectiv hipernatremie postdializă.

În crizele de hipocalcemie se administrează calciu i.v.

2. Medicaţie:

- chinină 325 mg p.o. seara la culcare (scade excitabilitatea motorie la stimulare nervoasă şi creşte perioada refractară a muşchiului; este metabolizată în ficat);
- vitamina E 400 UI/zi seara la culcare;
- nifedipina (risc de hTA).

3. Suplimentarea cu L-carnitină administrată i.v. la sfârşitul HD (micşorează şi hTA intradialitică).

4. Modificarea procedurii de HD: UF controlată cu Na crescut - duce la scăderea incidenţei hTA şi a crampelor.

D. REACŢII ALERGICE ACUTE

1. Clinic

Reacţiile alergice care apar imediat după începerea HD cu un nou dializor poartă numele de **„Sindrom de primă utilizare a dializorului"** şi se manifestă prin:

- arsuri abdominale;
- senzaţie de arsură la nivelul fistulei a-v.;
- senzaţie de căldură difuză;
- transpiraţii reci;
- urticarie, prurit;
- edem facial şi periorbital;
- roşeaţa feţei;
- hipersecreţie bronşică, bronhospasm;
- dispnee, hTA;
- bradicardie;
- pierderea conştienţei.

Se pot solda cu deces. Reacţiile alergice apar numai la prima utilizare a dializorului, nu la reutilizarea acestuia.

2. Fiziopatologie

Sunt implicaţi unul din următorii factori:

● alergie la ETO cu care a fost sterilizat dializorul. Reacţii alergice apar mai frecvent când se utilizează dializoare capilare. ETO este şi neurotoxic, fiind implicat în neuropatia periferică a hemodializaţilor.

Îndepărtarea ETO depinde de cantitatea de lichid cu care se spală dializorul înainte de utilizare, temperatura lichidului şi durata stocării dializorului înainte de folosire. Soluţia care rămâne în dializor trebuie aruncată şi nu administrată pacientului la conectare. În Japonia sterilizarea cu ETO a fost complet abandonată.

La bolnavii cu reacţii alergice la ETO s-au identificat prin testul ELISA Ac IgE anti-ETO şi acesta poate fi un test de identificare a bolnavilor cu hipersensibilitate.

● alergie la membrana de dializă.

Reacţiile alergice pot apare la membrane AN 69 (poliacrilonitril) la bolnavi care iau concomitent IEC. Aceasta se datorează unei producţii crescute de bradikinină la contactul sângelui cu membrana AN 69: bradikinina se acumulează în sânge datorită blocării de către IEC a enzimei care o dezactivează.

Alte reacţii alergice pot apare la: heparină, transfuzii de sânge, medicamente administrate în timpul şedinţei de HD.

E. PRURITUL

1. Clinic

Pruritul apare la aproximativ 50% din bolnavi şi incidenţa sa creşte cu durata HD. Din punct de vedere clinic se disting două situaţii:

- prurit prin întreruperea temporară a HD;
- prurit apărând în cursul şedinţei de HD şi devenind mai sever după HD.

Diferenţa dintre cele două situaţii se datorează etiopatogeniei diferite.

2. Fiziopatologie

Patogenia pruritului este multifactorială şi incomplet cunoscută:

- uscăciunea tegumentelor şi xerozis-ul, caracteristice uremiei;
- HPTH secundar; la mulţi bolnavi pruritul dispare după paratiroidectomie;
- excesul plasmatic de histamină (histamina fiind eliminată urinar);
- numărul crescut de mastocite şi monocite degranulate la nivelul pielii la bolnavii dializaţi (acestea fiind principalele surse de histamină).

3. Tratament

Există mai multe metode şi aplicarea lor variază în funcţie de bolnav şi de răspunsul său la tratament.

- la unii bolnavi, HD este suficientă pentru a îndepărta pruritul, singură sau prin creşterea eficienţei sale (modificând procedura în funcţie de modelele de cinetică ale ureei);
- fototerapie cu raze UV: acestea inactivează o substanţă circulantă pruritogenă sau induce formarea unei substanţe anti-pruritogene; inhibă degranularea mastocitelor;
- antihistaminice - sunt adesea ineficiente;
- tratamentul cu EPO ar reduce incidenţa pruritului deoarece induce scăderea histaminei serice;
- paratiroidectomia.

În ciuda diferitelor metode utilizate, pruritul rămâne o problemă a HD.

F. HEMOLIZA

Orice HD se însoţeşte de un grad mic de hemoliză datorită traumatismului eritrocitelor în circuitul extracorporeal şi datorită activării C; hemoliza apare mai frecvent în HD la 1 ac decât la 2 ace. Predispoziţia la hemoliză este determinată şi de modificările dobândite ale eritrocitelor din uremie: creşterea fragilităţii şi rigidităţii eritrocitelor.

Un grad mai mare de hemoliză apare în cazul unor **greşeli de tehnică** HD:

- linii sanguine deformate;
- contaminarea lichidului de HD cu H_2O_2 datorită defectelor de tratare a apei;
- formaldehidă reziduală în dializoarele refolosite;
- administrarea accidentală de hipoclorit;
- UF mare accidentală;
- prezenţa de nitriţi, fluoruri în soluţia de dializă.
- osmolaritate prea scăzută sau prea crescută a soluţiei de dializă;
- temperatură prea mică sau prea mare a soluţiei de dializă.

Clinic se manifestă prin: greaţă, cefalee, dureri abdominale severe, deces prin hiperkalemie.

Tratament: întreruperea imediată a HD, aruncarea sângelui şi a întregului circuit extracorporeal, eventual transfuzie de sânge în caz de anemie severă. Hiperkalemia se tratează cu metodele cunoscute, eventual HD cu dializat cu K scăzut sau fără K.

G. ARITMII

Pot varia de la aritmii SV la aritmii V severe. Factorii care predispun la aritmii sunt:

- masa crescută a VS; BCI preexistentă; modificările hemodinamice din cursul HD;
- vârsta avansată;
- depleţia de K - risc de aritmii ventriculare;
- durata lungă a IRC;
- pericardita - risc de aritmii supraventriculare;
- creşterea Ca în timpul şedinţei de HD poate induce aritmii prin reintrare (folosirea unui dializat cu Ca scăzut reduce incidenţa aritmiilor);
- în HD cu acetat s-a evidenţiat o frecvenţă mai mare de aritmii (în special ventriculare, ESV cls. III şi IV Lown) decât în HD cu bicarbonat. Aceasta s-ar datora corecţiei mai lente a acidozei de către acetat.

Aritmiile pot fi secundare tulburărilor electrolitice (hiper sau hipokalemie, hiper sau hipocalcemie), pot fi toxic medicamentoase (digitală, beta blocante) sau secundare ischemiei din cursul HD.

H. SÂNGERĂRI ÎN CURSUL HD

Pot avea diferite sedii: locul de puncţionare a fistulei, epistaxis, gingivoragii, hematemeză, melenă. Apar prin: supradozarea heparinei, fibrinoliză, coagulopatie de consum.

I. ACCIDENTE ALE HD

1. Temperaturi eronate

Temperatura dializatului este normal reglată la 37°C printr-un termostat. Malfuncţionarea termostatului sau a altor componente ale sistemului de monitorizare determină dereglări ale temperaturii dializatului.

O **temperatură scăzută** (deşi folosită şi în scop terapeutic, cu efect vasoconstrictor pentru a creşte TA) poate produce frisoane şi creşterea secreţiei de catecolamine, iar pe termen lung, creşterea necesarului de transfuzii (datorită activării aglutininei la rece, antiN).

O **temperatură prea ridicată** determină vasodilataţie cutanată, transpiraţii, senzaţie de căldură. La temperatura de peste 55°C apare hemoliza masivă cu hiperkalemie severă şi exitus.

2. Embolia gazoasă

Este una din cele mai severe accidente ale HD. Circuitul extracorporeal este prevăzut cu sisteme de siguranţă („capcane de aer") pentru a o preveni. Se produce fie secundar manipulării circuitului extracorporeal, fie ca o complicaţie a accesului vascular temporar. **Clinic,** simptome minime până la colaps cardio-vascular. Introducerea a 1 ml aer/kg este fatală.

Simptomele depind de poziţia bolnavului. La bolnavul în decubit dorsal, aerul ajunge prin sistemul venos în circulaţia centrală şi de aici în sistemul venos cerebral şi apare pierderea conştienţei şi convulsii. La bolnavul în şezut, aerul ajunge în AD şi VD şi de aici în patul venos pulmonar şi apar dureri toracice şi dispnee, urmate de colaps cardio-vascular.

Embolia venoasă cu aer poate apărea la inserţia, deconectarea sau scoaterea unui cateter venos central.

Intrarea aerului în sistemul venos determină vasoconstricţie pulmonară prin creşterea presiunii venoase centrale şi prin intermediul FAP, cu risc de apariţie a EPA. La nivelul microcirculaţiei pulmonare se produce creşterea permeabilităţii, eliberarea de mediatori şi leziuni ale ţesutului pulmonar, prin intermediul TXA_2 şi al endotelinei, ale căror concentraţii cresc; în plus, aerul pătruns în circulaţia pulmonară activează C şi trombocitele.

Măsurile terapeutice trebuie să fie **foarte rapide**:

- clamparea liniei venoase;
- aşezarea bolnavului în poziţie Trendelenburg cu partea stângă în jos; (această poziţie reduce mişcările aerului şi atrage bulele de aer în VD şi eventual aerul poate migra în periferie; această migrare se evidenţiază prin dezvoltarea unor plăci de cianoză la nivelul extremităţilor inferioare;
- administrarea de oxigen hiperbar sau, în lipsă, normobar, eventual ventilaţie mecanică cu proporţie crescută de O_2;
- în emboliile masive: aspirarea aerului printr-un cateter multiorificial introdus în AD sau VD;
- în tot timpul tratamentului, pacientul va fi mişcat cât mai puţin.

3. Ruptura sau coagularea dializorului

Ruptura dializorului este de obicei detectată de o alarmă care sesizează mici cantităţi de sânge în dializat. Factorii care predispun la ruptura dializorului: defecte de construcţie, presiune venoasă crescută datorită coagulării sângelui în circuitul extracorporeal sau cudării liniilor. **Tratament:** clamparea liniilor, aruncarea întregului circuit extracorporeal, schimbarea circuitului şi curăţirea detectorului de sânge.

Coagularea dializorului apare secundar unei heparinizări inadecvate, presiunii venoase crescute, fluxului sanguin lent, pH-ului scăzut al soluţiei de dializă, cantităţii crescute de aer în capcane.

J. PERICARDITA (P)

Există două tipuri de pericardită:

- pericardita uremicului nedializat, care răspunde la HD intensivă, 4 ore zilnic 2-3 săptămâni;
- pericardita de HD, apare la bolnavi dializaţi; cauza ei este necunoscută; au fost implicate: dializa neadecvată (caz în care răspunde la intensificarea HD - 40% din bolnavi), cauză virală.

Clinic: dureri precordiale, hTA, dispnee, febră, creştere în greutate datorită retenţiei de lichid, frecătură pericardică.

Pericardita poate fi uscată sau lichidiană. Bolnavii cu P lichidiană fac frecvent hTA în cursul HD cu UF chiar mică, deoarece scade întoarcerea venoasă şi, secundar, DC. Este necesară administrarea de soluţii saline, ceea ce agravează starea de hiperhidratare.

Tratamentul constă în HD zilnice timp de 2-3 săptămâni, fără heparină (pentru a reduce riscul hemopericardului), cu o soluţie de HD cu K crescut (3,5 mEq/l în loc de 2 mEq/l) şi cu o concentraţie mai mică de tampon (26 mM în loc de 35 mM). În lipsa răspunsului la tratament: drenaj chirurgical al lichidului, cu sau fără administrare intrapericardică de corticoizi neresorbabili.

K. TULBURĂRI HIDROELECTROLITICE

1. Alcaloza metabolică

Apare după HD intensive (zilnice) cu dializat cu concentraţie crescută de acetat (40 mM) sau, mai frecvent, după HD în care se foloseşte citrat de Na ca anticoagulant. Citratul este convertit în organism în HCO_3^-.

Profilaxia constă în folosirea unor cantităţi cât mai mici de citrat şi, dacă nu se poate, scăderea concentraţiei de tampon din dializat.

Tratament: HD cu dializat cu tampon scăzut şi Cl crescut.

2. Alcidoza metabolică

Cauze:

- aprovizionare defectuoasă a dializatului cu cantităţi suficiente de bicarbonat sau acetat de Na sau defecte de diluare a concentratului (diluare prea mare);
- intoxicaţie cu fluoruri (au efecte citotoxice);
- intoxicaţie acută cu Cu (prin eliberarea oxidativă a Cu din sistemul de încălzire a apei sau în sistemul de deionizare a apei, cu scăderea pH-ului datorită scăderii capacităţi de deionizare).

Profilaxie:

- controlul echipamentului de dializă;
- folosirea de aparate de HD dotate cu senzor de pH.

Tratament curativ: administrare de $NaHCO_3$ sau HD eficientă cu aprovizionarea corectă cu acetat sau bicarbonat de Na.

3. Hiponatremia

Apare în cazul unui dializat cu Na scăzut, ceea ce determină ieşirea Na din organism şi intrarea H_2O în organism, cu apariţia hipoosmolarităţii plasmatice; aceasta determină intrarea H_2O în spaţiul intracelular, producând intoxicaţie cu H_2O, edem cerebral şi hemoliză; datorită intrării H_2O din dializat în plasmă se poate produce hipervolemie.

Clinic:

- crampe musculare;
- diaree;
- HTA;
- respiraţie Küssmaul;
- comă în final.

Datorită hemolizei induse de hipoosmolaritate, apare hiperkalemie; poate apărea acidoză metabolică datorită diluării HCO_3^- plasmatic de către apa care intră în organism.

Tratament:

- oprirea HD şi începerea altei HD cu dializat cu Na crescut (120-130 mM) şi eventual cu K scăzut sau fără K;
- administrarea de NaCl - soluţie hipertonă. Na seric nu trebuie însă crescut > 120-125 mM;
- transfuzii de sânge dacă anemia este severă.

4. Hipernatremia

Cauze:

- dializat cu Na crescut;
- conductometru defect;
- pompe de Na şi H_2O defecte (nesincronizate);
- răşinile schimbătoare de ioni (din echipamentul de preparare a apei) malfuncţionale.

Hipernatremia poate atrage apa din spaţiul intracelular cu apariţia deshidratării (inclusiv cerebrale); când se foloseşte dializat cu Na crescut, volumul extracelular poate să nu crească, pentru că apa se pierde şi în dializat.

Clinic: cefalee, dezorientare, convulsii, comă, greaţă, vărsături, slăbiciune, sete.

Tratament: oprirea HD, administrarea p.o. de H_2O, administrare i.v. de soluţie de glucoză 5%, dialize cu dializat cu Na scăzut.

Na plasmatic nu trebuie scăzut iniţial sub 145 mM, pentru a preveni edemul cerebral.

5. Hipopotasemia

Clinic

Se manifestă prin hTA, slăbiciune musculară, oboseală, eventual paralizie, risc crescut de aritmii cardiace.

Condiţii de apariţie:

- HD cu dializat cu K redus sau fără K. **Tratament:** dializat cu concentraţie adecvată de K;
- corecţia rapidă a acidozei metabolice prin HD poate duce la hipokalemie intradialitică (chiar la bolnavi cu K seric normal şi în caz de dializat cu K normal) datorită migrării rapide a K din spaţiul extracelular în cel intracelular. **Tratament:** dializat cu K crescut (6 - 6,5 mM) sau administrare de KCl i.v. în timpul HD; evitarea folosirii de dializat cu concentraţie crescută de glucoză. care stimulează intrarea K în celule;
- HD intensive la bolnavii fără acidoză metabolică pot duce la alcaloză metabolică cu hipokalemie secundară chiar când se foloseşte un dializat cu concentraţie standard de K (35-40 mM) (alcaloza metabolică forţează intrarea K extracelular în celule). **Tratament:** dializat cu concentraţie adecvată de tampon.

Bolnavii care fac HD cu dializat cu K scăzut au risc mai mare de aritmii cardiace.

6. Hiperpotasemia

Cauze:

- greşeli de dietă;
- secundar hemolizei: dializat cu temperatură prea mare sau osmolaritate scăzută, prezenţa accidentală în dializat de cloramină, formaldehidă, nitraţi, Cu, hipoclorit de Na;
- contaminarea cu fluoruri a dializatului;
- dializat cu concentraţie crescută de K.

Tratament: HD cu dializat fără K sau cu K scăzut.

7. Hipofosfatemia

Condiţii de apariţie:

- HD zilnice la bolnavii cu pericardită de dializă;
- HD cronică (de 3 ori pe săptămână) la bolnavi cu boli intercurente ce nu consumă suficiente alimente ce conţin fosfor;
- bolnavi cu funcţie renală normală care sunt dializaţi pentru intoxicaţie cu otrăvuri sau litiu.

Hipofosfatemia produce disfuncţie eritrocitară, leucocitară şi trombocitară, a SNC, a muşchilor scheletici, miocardului. Manifestările clinice apar la concentraţii < 1 mg/dl.

Tratament: ingestia de alimente bogate în fosfor, săruri de fosfor p.o.- fosfat de Na sau K - sau, în cazurile severe, i.v.

8. Hipercalcemia

Condiţii de apariţie:

- HD cu UF crescută, ceea ce determină creşterea proteinelor plasmatice şi creşterea fracţiunii de Ca legat de proteine.
- eliberarea de Ca din oase datorită îndepărtării fosfaţilor prin HD;
- dializat cu Ca crescut (în special la bolnavii care iau chelatori de fosfaţi sub formă de $CaCO_3$);
- bolnavi cu intoxicaţie aluminică (Al produce demineralizare osoasă cu ieşirea Ca din oase).

L. CONTAMINAREA APEI DE DIALIZĂ

O serie de substanţe pot contamina accidental apa folosită pentru prepararea soluţiei de HD. Manifestările pe care le pot produce sunt:

Contaminant	Manifestări toxice
Cloramină	Hemoliză, anemie
Calciu/magneziu	Sindrom de apă dură
Cupru	Hemoliză, afectare hepatică
Fier	Hemosideroză

Fluoruri	Osteomalacie, osteoporoză
Sulfaţi	Acidoză metabolică
Zinc	Anemie
Aluminiu	Encefalopatie, afectare osoasă
Nitraţi	Methemoglobinemie
Microorganisme	Reacţii febrile
Hidrocarburi	Potenţiali carcinogeni

1. Contaminarea cu fluor - rezultă din defecte ale sistemelor de preparare a apei pentru dializă (osmoza în ansă, deionizare etc.). În mod normal, fluorul din dializat trebuie să fie < 11 mmol/l, deci, practic, inexistent. Fluorul are greutate moleculară mică şi trece rapid din dializat în sânge; are capacitatea de a oxida alte substanţe chimice, alterând diverse procese metabolice celulare şi, fiind cel mai electronegativ element, se combină cu Ca şi Mg, scăzând dramatic nivelul sanguin al acestora.

● **Clinic,** manifestările intoxicaţiei cu fluor apar la puţin timp după iniţierea HD şi sunt similare şi concomitente la mai mulţi bolnavi din centrul de HD. Iniţial apar: greaţă, vărsături, prurit, senzaţie de căldură, cefalee, sincopă, dureri abdominale şi toracice, bradicardie. Ulterior, datorită scăderii calcemiei, apar fasciculaţii musculare, tetanie, peteşii şi hemoragii la locul de puncţionare a accesului vascular, insuficienţă respiratorie, hTA, convulsii, comă, stop cardiac, deces.

● **Examenele de laborator** evidenţiază: acidoză metabolică cu gaură anionică crescută, acidoză respiratorie primară, Ca ionic mult scăzut, hiperkalemie, timpi de coagulare prelungiţi. F seric este > 700 mM (normal la dializaţi < 1,3 mM).

● **Tratament:**

- întreruperea HD;
- administrare i.v. de săruri de Ca, $NaHCO_3$, glucoză + insulină (pentru tratamentul acidozei metabolice, hipocalcemiei şi hiperpotasemiei);
- iniţierea HD cu bicarbonat cu K scăzut sau fără K în dializat şi cu H_2O corect tratată, eventual HD mai lungi pentru a se elimina tot fluorul.

Dacă nu este disponibilă rapid apa fără fluor, se trece la dializă peritoneală.

2. Methemoglobinemia - poate apărea secundar expunerii la substanţe oxidante: nitraţi, cloramină.

Methemoglobinemia uşoară este asimptomatică. La un nivel al MetHb > 40% apar fatigabilitate, stare de rău general.

În methemoglobinemia acută severă (> 60-70%) se produce colaps, comă, deces.

Semnul sugestiv de debut al methemoglobinemiei este apariţia bruscă a **cianozei,** în absenţa unei afecţiuni cardiace, pulmonare sau intracraniene, o coloraţie specifică ciocolatie a sângelui venos care nu se transformă în sânge roşu în prezenţa O_2, lipsa de răspuns a cianozei la oxigeno-terapie.

● **Intoxicaţia acută cu nitraţi** apare secundar defectelor în sistemele de preparare a apei (cantitatea maximă admisă este 2 mg/l).

Tratamentul methemoglobinemiei constă în:

- oprirea HD;
- albastru de metilen soluţie 1% în ser fiziologic 1-2 mg/kg administrate i.v. în 10 minute; eventual se poate repeta după 1 oră (albastrul de metilen activează NADH-metHb-reductaza din eritrocite).

● **Intoxicaţia cu cloramină** apare secundar excesului de cloramină în apă. Concentraţia maximă admisă este < 0,1 mg/l.

Produce methemoglobinemie şi anemie hemolitică cu corpi Heinz.

Tratament: ca mai sus, plus:

- transfuzie de sânge dacă hemoliza este severă;
- adăugarea de vitamina C în dializat la o concentraţie 17-34 mg/l (transformă cloramina în clorură de amoniu).

M. ALTE COMPLICAŢII

1. Reacţii febrile

- secundare contaminării bacteriene a dializorului, în special când se folosesc soluţii de concentrat cu $NaHCO_3$, în care creşterea bacteriilor se poate însoţi de producerea de endotoxine;
- prezenţa unei infecţii în organism;
- contaminarea membranelor dializoarelor refolosite, în special când manevrele de dezinfecţie sunt incorecte.

2. Convulsii - apar în timpul HD sau imediat după; pot fi determinate de uremie per se sau de dializă, în cadrul sindromului de dezechilibru de dializă, modificările rapide acido-bazice, hipoxemie, hemoragie intracraniană, creşteri sau scăderi rapide ale TA, epurarea, prin dializă, a unor medicamente anticonvulsivante; unele medicamente, slab dializabile, cum ar fi meperidina, pot fi epileptogene.

3. Ischemie mezenterică - manifestată prin dureri abdominale şi diaree la scurt timp după un episod de hTA intradialitică.

4. Tulburări oculare

- UF crescută la bolnavii cu glaucom determină scăderea presiunii intraoculare;
- orbire bruscă (reversibilă după HD) secundară leucoembolizării arteriolelor retiniene (retiniopatia Purctscher-like);
- nevrita optică ischemică - determină pierdere bruscă a vederii.

5. Priapism - apare rar, în special la bărbaţi în tratament androgenic. Este reversibilă spontan după HD.

6. Urgenţele hipertensive

- prin hipervolemie (retenţie hidrosalină între dialize, exces de perfuzii în timpul HD, hipoosmolaritatea soluţiei de dializă, presiunea crescută a dializantului în dializor);
- prin rezistenţă vasculară periferică crescută (prin hipernatremie, hipercalcemie);
- după UF crescută, ca rezultat al răspunsului vasoconstrictor compensator;
- lipsa administrării medicaţiei hipotensoare în predializă, cu apariţia rebound-ului la sfârşitul HD.

Tratament: Captopril/Nifedipină sublingual.

7. Catabolismul asociat HD

HD este o manevră catabolică; la fiecare HD se pierd în dializat 6-13 g aminoacizi, ceea ce determină scăderea concentraţiei lor în sânge şi efluxul lor din ţesuturi, în special din muşchii scheletici în sânge.

Efectul e mai mare la membranele cu flux crescut sau în cazul refolosirii dializoarelor.

Refolosirea dializoarelor cu flux crescut se însoţeşte şi de pierderea de albumină în dializat, care poate ajunge la 10 g/şedinţa de HD.

8. Altele:

- crize de angină pectorală;
- manifestări digestive: greaţă, vărsături în cadrul hTA, sindromului de dezechilibru de dializă, sindromului apei dure, intoxicaţiilor sau reacţiilor adverse la medicamente, bolilor gastrointestinale sau biliare asociate;
- moartea subită prin aritmie, infarct de miocard, AVC.

XIV. COMPLICAŢII CRONICE ÎN HEMODIALIZĂ

Patologia bolnavului dializat cronic cuprinde elemente datorate evoluţiei îndelungate a uremiei (agravate, ameliorate sau nemodificate de dializă), alături de complicaţii ale tratamentului prin hemodializă. Întrucât complicaţiile sindromului uremic au fost prezentate în capitolul IRC, vom insista aici asupra modificărilor acestora în cursul tratamentului de supleere renală şi asupra patologiei datorate dializei: complicaţii cardiovasculare, tulburări gastrointestinale, modificări pulmonare, tulburări neurologice şi psihice, osteodistrofia renală, tulburări hidroelectrolitice, tulburări metabolice şi endocrine, amiloidoza de dializă, tulburări hematologice, dializa inadecvată, malnutriţia.

A. COMPLICAŢIILE CARDIOVASCULARE

1. Incidenţă - reprezintă cauza majoră de deces la dializaţi (40%).

2. Etiologie - la factorii patogenici existenţi în uremie (HTA ce determină HVS, BCI prin ATS, anemia, retenţia cronică de volum) se adaugă factori proprii hemodializei:

- creşterea întoarcerii venoase datorată fistulei arteriovenoase;
- HPTH secundar - calcificări vasculare şi cardiace;
- dezechilibrele hidroelectrolitice şi acido-bazice din timpul dializei;
- hemodializa ca factor de accelerare a progresiei ATS;
- pericardita de dializă, endocardita.

Leziunile cardiovasculare anterioare hemodializei sunt de maximă importanţă, fiind responsabile de frecvenţa relativ crescută a deceselor uremicilor în primele săptămâni de la iniţierea hemodializei. Aceste leziuni constituie elementele cardiomiopatiei uremice şi au fost prezentate anterior; ne vom limita la evoluţia complicaţiilor cardiovasculare şi particularităţi de tratament în hemodializă.

3. Pericardita dializaţilor cronici

a. Incidenţă: aproximativ 30%.

b. Anatomie patologică: se pot întâlni toate cele trei tipuri de leziuni descrise la pericardita uremică; în funcţie de momentul apariţiei, caracteristicile anatomopatologice se încadrează în unul dintre cele două tipuri distincte:

- tipul I - pericardita la iniţierea dializei - îngroşarea foiţelor pericardului şi exsudat hemoragic, steril; tendinţă la tamponadă pericardică;
- tipul II - pericardita apărută tardiv (>6 luni de dializă) - exudat serofibrinos, abundent, frecvent purulent şi afectare concomitentă a miocardului, endocardului; tendinţă la cloazonare.

Particularitatea generală a pericarditei dializaţilor este frecvenţa crescută a exsudatului hemoragic.

c. Clinic

- dureri precordiale;
- tuse;
- dispnee;
- stare confuzională;
- febră;
- hTA în timpul şedinţei de HD;
- cardiomegalie;
- jugulare turgescente;
- creştere rapidă în greutate;
- intoleranţă la ultrafiltrare;
- aritmii cardiace (flutter, fibrilaţie atrială, TPSV) rezistente la tratament.

La dializaţi, simptomatologia este severă şi tamponada pericardică apare mai frecvent decât la cei aflaţi în tratament convenţional.

d. Diagnostic pozitiv

- semne clinice;
- EKG - semne nespecifice pericarditei, în special în revărsatele mari;
- radiografie pulmonară: cardiomegalie fără stază pulmonară;
- ecocardiograma - oferă diagnosticul de certitudine.

e. Etiologie: multifactorială

- **uremia** - subdializarea joacă un rol central în constituirea pericarditei de dializă;
- **heparina** folosită în dializă;
- **infecţiile,** în special cele ale căii de abord (febra, leucocitoza, +/- infecţiile sistemice trebuie să atragă atenţia unei posibile pericardite purulente); risc crescut la diabetici;
- **hipervolemia cronică** - ultrafiltrări insuficiente şi nerespectarea regimului lichidian.

f. Complicaţii

- **acute:**

- tamponada pericardică - apare cu frecvenţă crescută la dializaţi; impune măsuri urgente de tratament; diagnostic pozitiv clinic şi ecocardiografic;

- aritmii cardiace, în special supraventriculare;
- miocardită acută de însoţire.

● **cronice:**

- pericardita cronică constrictivă.

g. Tratament: modificarea prescripţiei de dializă şi tratament medicamentos:

- creşterea frecvenţei şedinţelor de dializă;
- antiinflamatorii (indometacin 25 mg x 3/zi sau prednison 40 mg/zi), 1 săptămână, cu scăderea dozelor în 3-4 săptămâni;
- heparinizare regională sau HD fără heparină;
- trecerea la tratament prin CAPD.

Alte mijloace de tratament:

- pericardiocenteza - în tamponada pericardică;
- cateter pericardic cu instilaţii intrapericardice periodice cu triamcinolon;
- pericardectomie totală - în pericardita constrictivă;
- alte proceduri chirurgicale:
  - fereastră subxifoidiană;
  - fereastră anterioară;
  - pericardectomie parţială.

Tamponada pericardică este o urgenţă vitală, necesitînd următoarele măsuri:

- întreruperea dializei;
- administrarea i.v. de lichide în cantităţi suficiente pentru a menţine întoarcerea venoasă şi debitul cardiac în limite adecvate. Scăderea volumului intravascular (prin UF) poate precipita hipotensiune severă, fatală;
- pericardiocenteza cît mai repede posibil, pentru a obţine beneficiu hemodinamic imediat, apoi pericardectomie totală.

2. Insuficienţa ventriculară stângă (IVS) la bolnavii dializaţi

a. Etiologie - HD furnizează **factori de agravare** a modificărilor datorate bolii renale de bază şi sindromului uremic:

- accentuarea anemiei prin pierderi sanguine şi hemoliză;
- fistula arteriovenoasă - creşte întoarcerea venoasă;
- hipervolemia cronică - ultrafiltrare insuficientă;
- infecţii frecvente ale căilor de abord;
- cardiotoxicitatea unor componente ale membranei de dializă;
- disfuncţii pulmonare secundare activării complementului, cu acumulare de leucocite la nivelul interstiţiului pulmonar;
- hemoliza;
- embolii gazoase;
- variaţii de osmolaritate în cursul şedinţelor de dializă;
- accentuarea HPTH cu calcificări cardiace şi vasculare.

b. Anatomie patologică - hipertrofia miocardică are două componente:

- **hipertrofia miocitelor** - se pot realiza toate cele trei tipuri de HVS (concentrică, excentrică şi asimetrică);
- **hiperplazia elementelor non-miocitare** - proliferare fibroblastică şi creşterea cantităţii de colagen, cu fibroză interstiţială.

c. Tratament

● principala măsură este UF adecvată, alături de controlul strict al ingestiei hidrosaline. La pacienţii cu hipotensiune, care nu suportă UF din HD, se trece în regim de CAPD. Hemodializa (mai ales cea care utilizează bicarbonatul ca sistem tampon) are un efect benefic asupra funcţiei ventriculului stâng.

● Controlul HTA

- UF şi dietă adecvată;
- medicaţie antihipertensivă;
- nefrectomie bilaterală (în cazurile refractare).

● Când IVS se datorează IMA, este preferabil să se treacă pe DP sau să se amâne HD cel puţin 24 de ore.

● Corecţia anemiei - transfuzii sanguine, eritropoietină.

● Corecţia stărilor cu debit cardiac crescut: reducerea sau închiderea fistulei.

● Tratamentul HPTH secundar (chelatori de fosfaţi sau paratiroidectomie).

● Indicaţiile tonicardiacelor sunt limitate: aritmii supraventriculare sau persistenţa fenomenelor de disfuncţie de pompă, în ciuda corecţiei celorlalţi factori. **Doze:** încărcarea cu 0, 25 mg la 6 ore până la 0,75 mg sau 0,25 mg/zi, 10 zile; întreţinere cu 0,125 mg la 2 zile (eventual monitorizarea digoxinemiei). Prazosinul, hidralazina pot reduce postsarcina, cu efect benefic în insuficienţa cardiacă congestivă.

3. Endocardita infecţioasă (EI) la dializaţi

Este o cauză frecventă de deces la hemodializaţi, cu punct de plecare fistula arteriovenoasă infectată.

a. Incidenţă - 5% la hemodializaţi.

b. Fiziopatologie

Factorii ce predispun la **risc crescut** de endocardită infecţioasă:

- scăderea rezistenţei la infecţii (scăderea funcţiei limfocitelor şi a PMN);
- prezenţa fistulei arteriovenoase (predispoziţia se datorează scăderii clereance-lui microorganismelor din sânge şi leziunilor intimei create de fluxul turbulent; intima lezată poate constitui un cuib de dezvoltare a germenilor, cu bacteriemie consecutivă).
- tratament cu corticoizi, intervenţii stomatologice.

c. Clinic

Tabloul clinic al EI la uremici are anumite elemente atipice:

- febra poate lipsi (în special la cei trataţi cu corticosteroizi);
- suflurile şi modificările lor sunt greu perceptibile; trebuie diferenţiate şi de suflurile de anemie;
- pacienţii cu tromboflebită pot dezvolta embolii septice pulmonare şi există risc crescut de EI de cord drept;
- pot apărea embolii periferice;
- revărsatul pericardic şi ICC pot apărea datorită EI, dar trebuie făcut diagnosticul diferenţial cu alte cauze prezente la uremici.

Ecocardiografia asigură diagnosticul pozitiv şi urmărirea evoluţiei sub tratament.

Simptomatologia EI:

- ICC;
- stare de rău, mialgii, artralgii;
- febră;
- sufluri cardiace;
- deficite neurologice;
- peteşii, noduli Ösler, leziuni Janeway;
- leziuni subunghiale;
- splenomegalie;
- anemie;
- leucocitoză;
- hematurie.

d. Complicaţii:

- deteriorare valvulară cu insuficienţă valvulară, ruptură de sinus Valsalva cu şunt stânga-dreapta;
- abcese perivalvulare, abcese miocardice;
- IMA prin embolie coronariană;
- DSV, fistule ventriculo-atriale, fistule aorto-pulmonare;
- miocardită difuză;
- tulburări de conducere;
- pericardită;
- embolii periferice şi pulmonare.

e. Etiologie

Cei mai frecvenţi germeni: stafilococul auriu, streptoçocul viridans, enterococ. Pe locul II: germeni Gram (-). Mai frecvent decât la neuremici: Candida sau Listeria monocytogenes.

f. Tratament

(1) Profilactic - prevenirea şi tratamentul factorilor de risc: infecţia fistulei, evitarea tratamentului cu corticoizi - imunosupresive, profilaxia cu antibiotice înainte de intervenţiile chirurgicale dentare - genitourinare - gastrointestinale. Nu se utilizează antibiotice profilactic, de rutină, la fiecare şedinţă de dializă; acest lucru poate creşte incidenţa infecţiilor cu Gram (-).

(2) Îndepărtarea acceselor vasculare infectate

(3) Antibioterapia se face conform antibiogramei, cu doze care să depăşească concentraţia bactericidă minimă.

- endocardite cu stafilococ auriu penicilinosensibil
  - penicilina G doza de încărcare: 750.000 - 1.200.000 UI i.v., apoi 500.000 UI i.v.la 8 ore, timp de 4 săptămâni;
  - necesită suplimentarea dozei după HD, nu se pierde în lichidul de DP.
- endocardită cu stafilococ auriu rezistent la penicilină
  - nafcilină 8-12 g/zi i.v., 4-6 săptămâni;
    - se dializează în cantităţi neglijabile.
  - oxacilină: 8-12 g/zi, 4-6 săptămâni;
    - dializanţă neglijabilă atât prin HD, cât şi prin DP.
  - vancomicină 1g i.v./săptămână, 4-6 săptămâni;
    - dializanţă neglijabilă atât prin HD, cât şi prin DP.
- endocardită cu stafilococ auriu la cei cu alergie la peniciline
  - vancomicină 1g i.v./săptămână, 4-6 săptămâni;
    - dializanţă neglijabilă prin HD sau DP.
- endocardite severe cu stafilococ auriu (adiţia de aminoglicozide pentru sinergie)
  - gentamicină: încărcare 1,7 mg/kg i.v., apoi 0,5-1 mg/kg după fiecare dializă, 5 zile
    - se dializează rapid atât prin HD, cât şi prin DP
  - tobramicină - idem ca gentamicina
- endocardite cu streptococ viridans sensibil la peniciline
  - penicilina G încărcare cu 750.000-1.200.000 UI i.v. la 8 ore, 4-6 săptămâni
  - streptomicină: încărcare cu 1 g i.v., apoi 0,5-1 g la fiecare 72-96 ore, 2 săptămâni;
    - se dializează şi necesită 250-500 mg după fiecare dializă.
- endocardite cu streptococ viridans la pacienţi cu alergie la peniciline
  - vancomicină 1 g/săptămână, 4 săptămâni.
- endocardită enterococică
  - ampicilină 4-6 g i.v./zi, 4-6 săptămâni;
    - uşor hemodializabil, necesită suplimentarea cu doza de întreţinere după HD; slab dializabil prin DP.
  - gentamicină: încărcare cu 1,7 mg/kg i.v., apoi 0,5-1 mg/kg i.v. după fiecare dializă, 4-6 săptămâni;
- endocardită enterococică la pacienţi alergici la peniciline
  - vancomicină 1g i.v./săptămână, 4-6 săptămâni
  + gentamicină: încărcare cu 1,7 mg/kg i.v. apoi 0,5-1 mg/kg i.v. după fiecare dializă, 4-6 săptămâni.

- penicilina G în doze > 20 mil. UI (nivel sanguin >100 μg/ml) se poate însoţi, în IRC, de neurotoxicitate (convulsii). Doza maximă la renali poate fi calculată prin formula:

mil. UI/24 ore = 3,2 + clearance creatinină/7

- dintre nafcilină, oxacilină sau cloxacilină, este de ales nafcilina, care se elimină doar în proporţie de 10% pe cale renală şi 60% hepatic şi nu necesită ajustarea dozei în IRC
- ampicilina necesită scăderea dozelor cu 50% în IRC severă, întrucât T1/2 = 8,5 ore;
- aminoglicozidele se elimină prin FG şi necesită ajustarea dozei, conform formulei: doza uzuală/creatinina serică. La dializaţi doza de gentamicină = 1,5 mg/kg/zi la 4 ore în HD, la 8 ore în DP;
- vancomicina se elimină în proporţie de 90% pe cale renală; nu se dializează (prin HD; mai bine prin DP). În uremie: iniţial 1g i.v., apoi 1g la 7 zile (administrarea se face timp de 1 oră, pentru a preveni efectele secundare: ototoxicitate la nivel seric > 80-100 ng/ml; liza ţesuturilor dacă se administrează paravenos);
- cefaloridina este de evitat la uremici; poate produce IRA mai ales la cei ce primesc concomitent aminoglicozide. Celelalte cefalosporine pot fi folosite fără modificarea dozelor la o RFG >30ml/min. La RFG 30-10 ml/min -50% din doză; la RFG < 10ml/min - 25% din doză.

B. TULBURĂRI GASTROINTESTINALE ÎN DIALIZĂ

Anomaliile de tract gastrointestinal întâlnite la uremicul dializat sunt:
- anorexie, greaţă, vărsături - datorate dializei inadecvate;
- creşterea nivelului seric al gastrinei - epurare deficitară;
- frecvenţa crescută a gastritei - datorată hipergastrinemiei, stressului în cursul dializei, creşterii retrodifuziunii ionilor de H, hipercalcemiei din hiperparatiroidismul secundar;
- creşterea frecvenţei diverticulozei - mai ales la cei cu polichistoză renală;
- sângerări gastrointestinale - prin gastrita secundară uremiei şi administrarea de droguri iritante gastric;
- ascită - datorată încărcării volemice, uneori şi polichistozei hepatice, efectuării unor şedinţe de dializă peritoneală (cu serozită restantă);
- creşterea frecvenţei angiodisplaziei;
- creşterea frecvenţei pancreatitei.

Tratamentul gastritei şi bolii ulceroase este cel utilizat la bolnavii cu funcţie renală normală. În cazul sângerărilor gastrointestinale, se face dializă fără heparină sau utilizând heparinarea regională; schema de tratament este cea folosită la pacienţi cu funcţie renală normală.

C. MODIFICĂRI PULMONARE

Modificările cuprinse sub termenul de "plămân uremic" dispar prin dializă adecvată. Sunt citate la bolnavii dializaţi anomalii similare acestuia, induse de:
- creşterea întoarcerii venoase;
- pericardită;
- insuficienţă cardiacă congestivă.

Variaţiile acido-bazice între dialize, pe fondul acidozei metabolice cronice, explică hipoventilaţia din cursul dializei - **hipoxemie cu normo sau hipocapnie**. Fibroza pulmonară continuă să reducă progresiv indicii ventilatori şi este responsabilă de hipoventilaţia cronică.

Calcificările pulmonare se accentuează datorită hiperparatiroidismului.

Este de menţionat frecvenţa mare a infecţiilor respiratorii la dializaţi, precum şi evoluţia lor gravă.

Calcificări pulmonare

Sunt mai frecvente la dializaţi. Rar sunt vizibile radiologic, se dezvoltă iniţial în septurile interalveolare, pe fondul unei fibroze difuze (evidenţiabile tomografic sau TC). Prezenţa HPTH este implicată în etiologie: calcificările dispar sau nu apar după paratiroidectomie. Pot da insuficienţă respiratorie restrictivă chiar dacă nu sunt vizibile radiologic. Hipertensiunea pulmonară necesită diagnostic diferenţial cu sarcoidoza, microlitiaza pulmonară, infecţia cu Pneumocystis, edemul pulmonar.

Hipoxemia asociată hemodializei

Scăderea PO_2 se produce imediat după începerea HD; a fost incriminat Cuprophanul, care activează complementul, cu activare a granulocitelor, cu leucostază pulmonară care ar fi responsabilă de disventilaţie, rezultând hipoxemie şi pierdere de CO_2 prin membrana dializorului cu hipoventilaţie consecutivă.

D. OSTEODISTROFIA RENALĂ

Hemodializa cronică agravează progresiv tulburările metabolismului fosfo-calcic. Este vorba, practic, de evoluţia îndelungată a osteodistrofiei renale, pe care tratamentul prin dializă o face posibilă prin prelungirea duratei de viaţă. Patogenia, clinica, patologia şi metodele de tratament sunt expuse pe larg în cap. IRC.

E. TULBURĂRI NEUROLOGICE ŞI PSIHICE ÎN HEMODIALIZĂ

Sunt modificări neurologice şi de comportament care se suprapun peste leziunile datorate sindromului uremic.

1. Cerebrale

a. Sindromul de dezechilibru dialitic: apare frecvent la bolnavii cu IRA, ocazional la cei cu IRC, la primele şedinţe de dializă.

● **Clinic**

- iniţial agitaţie şi cefalee în timpul HD;
- greaţă, vărsături, tulburări de vedere, mioclonii, HTA;
- în formele severe: dezorientare, tremor, convulsii (+/- aritmii cardiace).

Majoritatea se recuperează prin tratament, dar poate apărea deces prin convulsii, comă, tulburări psihice (tendinţă de sinucidere).

● **Cauze**

- edemul cerebral, ca urmare a scăderii ureei sanguine mai rapid decât în creier şi LCR;
- corecţia rapidă a acidozei metabolice poate duce la accentuarea acidozei din LCR; modificarea pH-ului LCR duce la tulburări de memorie, iar acidoza intracelulară cerebrală contribuie la edemul cerebral;
- edem cerebral poate rezulta şi din generarea în creier de osmoli idiogenici în timpul HD; de exemplu, modificări în concentraţia Na şi K intracelular prin înlocuirea lor de către ioni de NH_4, datorită echilibrului dintre glutamină şi acid glutamic; creşterea acidului glutamic în creier duce la scăderea pH-ului intracelular, scăderea pH-ului LCR (prin trecerea H^+ în LCR), creşterea osmolarităţii cerebrale.

EEG: creşterea activităţii lente, pierderea ritmului normal alfa.

● **Diagnosticul diferenţial** trebuie făcut cu:

- hematom subdural;
- AVC;
- encefalopatia hipertensivă;
- demenţa de dializă;
- aritmii cardiace;
- hiponatremie.

● **Profilaxia** se face prin dialize scurte şi frecvente sau trecerea în regim de DP, în care schimburile se fac mai lent. În caz de convulsii - medicaţie anticonvulsivantă: fenitoin 100 mg înainte de începerea HD, apoi întreţinere cu 300-400 mg/zi sau diazepam i.v. sau fenobarbital (dau depresie respiratorie).

b. Demenţa de dializă

Mai puţin frecventă în ultima perioadă, are drept cauză intoxicaţia cronică cu aluminiu; acesta poate proveni din:

- ingestie de preparate cu aluminiu - antiacide şi chelatori de fosfaţi;
- absorbţia Al prezent în soluţia de dializă - depinde de concentraţia acestuia şi pH-ul soluţiei (numai prin deionizare sau osmoză inversă se obţin concentraţii mici de Al);
- reducerea eliminării renale de aluminiu.

● **Clinic:** boala apare după circa un an de la iniţierea dializei, fiind manifestată prin tulburări ce sunt iniţial accentuate de şedinţele de dializă, apoi se permanentizează:

- tulburări de comportament;
- demenţă;
- dezorientare temporo-spaţială;
- tulburări de vorbire (dizartrie, disfazie);
- tulburări motorii cu mioclonii (caracteristice la nivelul feţei);
- tulburări de mers.

Poate evolua până la exitus, care la cei netrataţi survine în 6 luni de la debut.

● **Diagnostic**

- clinica sugestivă la pacienţi dializaţi > 1 an;
- EEG - activitate delta simetrică, paroxisme de voltaj crescut şi ritm alfa iniţial normal, apoi alterat.

● **Diagnostic diferenţial**

- encefalopatia HTA;
- intoxicaţii medicamentoase: amitriptilină, diazepam, fenotiazine.

● **Tratament**

- profilactic - păstrarea concentraţiei aluminiului în soluţia de dializă < 15 μg/l;
  - dietă săracă în aluminiu;
  - chelatoare de fosfaţi cu calciu.
- curativ - Desferoxamină - până la 15 mg/kg, administrată în două ore după fiecare dializă (agent chelator).

c. Tulburări psihice la dializatul cronic

Etiologia asociază modificările determinate de uremie cu cele generate de condiţia de dializat cronic. Confruntat cu terapia de supleere renală şi cu dependenţa de aparatul de dializă, de personalul medical şi de familie, pacientul dializat poate avea mai multe tipuri de reacţie psihică:

- refuzul total al tratamentului, datorat unei atitudini suicidare pe un fond depresiv grav. Este întâlnit la bolnavii tineri;
- starea revendicativă permanentă, boala fiind considerată o nedreptate de care ceilalţi sunt vinovaţi. Pacientul îşi foloseşte boala pentru a avea diverse avantaje.

Atitudinea terapeutică situează pe primul plan ajutorul psihosocial. Tratamentul medicamentos se poate face cu tranchilizante minore (benzodiazepine) sau se poate recurge la antidepresive, în cazul depresiilor majore (se preferă antidepresivele triciclice datorită eliminării predominant hepatice).

2. Neuropatia uremică

● Neuropatia periferică senzitivă şi motorie a uremicului se accentuează în HD. Tulburările sunt ameliorate de creşterea frecvenţei şi duratei de dializă, precum şi de utilizarea unor membrane de dializă cu clearance crescut pentru molecule medii. Transplantul corectează neuropatia periferică ce nu a ajuns în stadiul care determină atrofie musculară.

● Tulburările sistemului nervos vegetativ: hipersudoraţie, reacţii pupilare, hipotensiune în cursul dializei sunt şi ele prezentate în cadrul complicaţiilor uremiei; sunt ameliorate, nu eliminate, prin hemodializă; puţin influenţate de dializa peritoneală. Se preferă: dializa cu soluţie de bicarbonat +/- terapie vasoconstrictoare (tip dopamină); rezultatele sunt slabe.

Transplantul renal nu remite modificările sistemului nervos autonom.

3. Sistemul neuromuscular

Polimiopatia difuză, predominant proximală, este frecventă la pacienţii dializaţi; este datorată probabil HPTH secundar şi se manifestă clinic prin mialgii şi atrofie musculară. Modificările potenţialelor şi ale vitezei de conducere, precum şi ale morfologiei musculare sunt nespecifice.

● **Deficienţa de carnitină** a dializaţilor produce tulburări de transport al lipidelor prin membrana mitocondriilor, cu slăbiciune musculară ce poate fi corectată prin administrare de L-carnitină (nu D-carnitină, deoarece produce sindrom miasteniform).

● **Excesul de oxalat** la dializaţi, de obicei secundar abuzului de vitamina C, poate produce slăbiciune musculară şi calcificări vasculare.

4. Sindroame hemoragice la nivel cerebral la dializaţi

a. Hematom subdural

Incidenţă: 3%.

Suspectat ori de câte ori bolnavul acuză cefalee şi simptome asemănătoare sindromului de dezechilibru de dializă, dar care nu dispar la sfârşitul HD. Cefaleea datorată unui hematom subdural persistă şi se accentuează progresiv; apar semne neurologice de focar.

Puncţia lombară şi EEG nu ajută la diagnosticul pozitiv şi diferenţial (aceleaşi modificări pot apărea şi în sindromul de dezechilibru de dializă); studiile radioizotopice au numeroase reacţii fals negative. Metode utile: arteriografia cerebrală şi TC.

Tratament: chirurgical, cu trecerea pe DP.

● **Hemoragia cerebrală**

De 5 ori mai frecventă la dializaţi decât în populaţia generală. Determină hemipareză, greaţă, vărsături, semne meningeale; poate evolua cu stare comatoasă; poate fi letală. **Tratamentul** este chirurgical, însoţit de mortalitate foarte mare. În boala polichistică renală există risc de hemoragie subarahnoidiană prin ruptura unui anevrism (malformaţie frecvent asociată polichistozei).

● **Hematom epidural**

Semne de compresie medulară, cu parapareză şi paraplegie; reprezintă o urgenţă chirurgicală.

5. Infecţii cerebrale şi meningee la dializaţi

Frecvenţă crescută datorită riscului infecţios pe care îl prezintă accesele vasculare. Infecţiile intracerebrale sunt mai frecvente la transplantaţi, în special cele fungice şi cu virus citomegalic.

F. TULBURĂRI HIDROELECTROLITICE LA BOLNAVII DIALIZAŢI

1. Hiper şi hiponatremia

● **Hipernatremia**

Cauze: dializat cu concentraţie crescută de Na (> 140mEq/l)

Clinic: sete, iritabilitate, creşterea greutăţii interdialitic, creşterea TA, posibilă insuficienţă cardiacă. Când este acută: convulsii, comă, exitus.

● **Hiponatremia**

Cauze: ingestia de cantităţi crescute de apă, dializat cu Na scăzut.

Clinic: slăbiciune, oboseală, hemoliză acută apărută imediat după întreruperea HD. Evoluează spre comă şi deces datorită hiperkalemiei produse prin eliberarea de K din eritrocitele hemolizate.

Tratament: corectarea procedurii de dializă şi dietă corespunzătoare.

2. Hiper şi hipomagniezemia

● **Hipermagneziemia** acută la dializaţi poate apărea în asociaţie cu hipercalcemia în "sindromul apei dure" (**clinic:** greaţă, vărsături, cefalee, HTA, simptome asemănătoare pancreatitei acute) sau în cazul folosirii unui dializat cu concentraţie crescută de Mg (**clinic:** slăbiciune musculară, hiporeflexie, ataxie, vedere înceţoşată).

● **Hipomagneziemie,** în cazul folosirii unui dializat fără Mg; **clinic:** crampe musculare în timpul dializei.

G. TULBURĂRI METABOLICE ŞI ENDOCRINE

În IRC, severitatea modificărilor metabolice şi endocrine diferă cu starea generală a pacientului. La bolnavii eutrofici, corect dializaţi, profilul hormonal şi cel metabolic tind să se apropie de normal. Transplantul renal corectează totalitatea tulburărilor metabolice; apar modificări şi datorită corticoterapiei.

1. Metabolismul glucidic

Hemodializa normalizează rezultatele testului hiperglicemiei provocate, ceea ce sugerează prezenţa unor factori circulatori responsabili de rezistenţa la insulină a uremicilor. Nivelul sanguin al glucagonului nu scade după dializă; rolul acestuia în intoleranţa glucidică a uremicului devine, astfel, discutabil.

● **Hipoglicemia** - este frecventă la dializaţi, dar nu produce comă.

Cauze:

- dereglarea gluconeogenezei şi glicogenolizei;
- disfuncţii hepatice;
- creşterea utilizării glucozei;
- creşterea efectului insulinei;
- tratamentul cu beta blocante;

- pacienţi supraalimentaţi cu soluţii concentrate de dextroză datorită trecerii rapide a glucozei din sânge în dializat.

● **Coma hiperosmolară noncetozică** (asociată cu hiperglicemie)

Apare la diabeticii dializaţi cu soluţii cu concentraţie crescută de glucoză; aceasta determină hiperglicemie, deshidratare intracelulară, hiperosmolaritate. **Clinic:** cefalee, vărsături, sete, apoi convulsii, comă.

2. Metabolismul protidic

Dializa duce la pierderea unor cantităţi variabile de aminoacizi în funcţie de porozitatea membranelor utilizate. Scăderea creatininei la un vechi dializat semnifică reducerea masei musculare, fiind un semn de prognostic nefavorabil şi nu un indicator al dializei eficiente; semn prognostic negativ este şi hipoalbuminemia, prin denutriţie sau scăderea sintezei proteice. Creşterile nivelelor hidroxiprolinei, citrulinei, histidinei - caracteristice uremiei - nu sunt ameliorate de dializă.

3. Metabolismul lipidic - ateroscleroza la dializaţi

Incidenţa aterosclerozei, ritmul progresiei sale, precum şi mortalitatea datorată complicaţiilor bolii aterosclerotice sunt semnificativ crescute la bolnavii dializaţi. Acest fapt este rezultatul prevalenţei factorilor pro ATS asupra celor protectori.

Factori aterogeni în uremie:

- dislipoproteinemia;
- lipoproteinele oxidate;
- apolipoproteinele modificate (glicozilate, carbamilate);
- nivelurile ridicate ale insulinei circulante;
- homocisteinemia - lezează peretele vascular;
- produşii finali ai glicozilării (sunt îndepărtaţi prin HF, nu şi prin HD);
- inhibiţia NO-sintetazei;
- activarea locală a C (acumularea de factor D, eliminat doar prin HF);
- fumatul - timpul de înjumătăţire al nicotinei este mult crescut la uremici.

Se adaugă factorii generali de risc ai ATS: HTA, vârsta, diabetul zaharat.

Factorii protectori (antiaterogeni) în uremie:

- disfuncţia trombocitelor, macrofagelor, granulocitelor;
- sinteza crescută a prostaciclinelor şi scăzută a tromboxanului;
- scăderea concentraţiei vitaminei D active.

Dintre factorii proaterogeni, dislipidemia este considerată promotorul principal. Este o hiperlipoproteinemie tip IV, caracterizată prin creşterea proporţiei de VLDL şi IDL, cu scăderea HDL. Sunt prezente modificări ale subclaselor lipidice şi enzimatice:

● modificări în compoziţia lipoproteinelor:
- cresc TG în VLDL, LDL, IDL;
- creşte colesterolul în VLDL, beta-VLDL.

● modificări ale apolipoproteinelor:
- scad apoA1, apoA2;
- cresc apo4, apoB48;
- distribuţie anormală a apoA1.

● modificări enzimatice:
- scade LCAT;
- scade nivelul tisular al LPL.

În etiopatogenia acestor modificări sunt implicate scăderea acţiunii periferice a insulinei (scăderea capacităţii sale de activare a LPL) şi dereglarea metabolismului celular al calciului la nivelul unor celule ţintă ale metabolismului lipidic.

Ca **factori ce pot ameliora progresia dislipidemiei** la dializaţi sunt citaţi:
- dializa cu flux crescut;
- utilizarea heparinelor cu moleculă mică - efect incert.

Arsenalul terapeutic situează pe primul plan măsurile igienodietetice:

- scăderea ingestiei de carbohidraţi, colesterol şi creşterea raţiei de grăsimi polinesaturate - cure dietetice scurte, fără a scădea aportul energetic (datorită pericolului malnutriţiei);
- exerciţii fizice - scad TG plasmatice, cresc HDL;
- medicaţia hipolipemiantă - statinele - are indicaţii restrânse: colesterolemie > 250 mg%, nivelul LDL colesterolului > 160 mg%; se vor monitoriza enzimele musculare (CK-aldolaza) şi hepatice (gama-GT) pentru evitarea toxicităţii.

4. Funcţia gonadală - depresată datorită uremiei, cunoaşte o revenire parţială la dializaţii trataţi cu eritropoietină:
- îmbunătăţirea funcţiei sexuale la bărbat, fără o creştere notabilă a valorilor testosteronului seric;
- reapariţia menstrelor şi normalizarea prolactinemiei la femei.

5. Funcţia tiroidiană - reducerea nivelelor circulante de triiodotironină şi tiroxină, proprii uremiei, reprezintă un factor protector în metabolismul proteic; redresarea terapeutică a hormonilor tiroidieni determină creşterea degradărilor proteice şi a excreţiei de azot.

6. Funcţia adrenală - este ameliorată, în grade variabile, de tratamentul prin dializă:
- cortizolul plasmatic (în special fracţiunea sa liberă) rămâne crescut sau poate reveni la normal; sunt raportate creşteri ale cortizolemiei în cursul şedinţei de dializă, cu regresie în decursul a 24 de ore (datorate modificărilor volemiei);
- nivelul catecolaminic crescut al uremicului se menţine în cursul tratamentului prin HD, fiind uneori exacerbat, ca rezultat al modificărilor hemodinamice bruşte în cursul şedinţelor de dializă;
- reninemia poate fi normală, scăzută sau crescută; bolnavii dializaţi cu hiperreninemie datorată bolii de bază pot beneficia de tratament cu IEC.

7. STH-ul şi metabolismul său prezintă interes la copiii uremici. Aceştia prezintă tulburări ale creşterii şi dezvoltării, parţial corectabile prin HD adecvată; rezultate încurajatoare au fost obţinute prin folosirea hormonului uman de creştere recombinant (vezi IRC la copil).

8. Metabolismul vitaminic

Datorită alterărilor funcţionale ale sistemelor lor enzimatice, restricţiilor dietare şi pierderilor la nivelul membranei de dializă, vitaminele hidrosolubile necesită suplimentări la bolnavii dializaţi (B_6, acid folic, biotină).

Vitaminele liposolubile - cu excepţia vitaminei D - nu necesită administrări în afara aportului alimentar. Acumularea de vitamină A în exces a fost incriminată în geneza aterosclerozei la dializaţi şi a unor modificări retiniene.

Encefalopatia Wernicke - apare secundar deficitului de tiamină (dietă insuficientă, pierderi în dializă). **Clinic:** triada confuzie + oftalmoplegie + ataxie. Se poate asocia cu psihoza Korsakoff, manifestată prin confuzie, confabulaţii, pierderea memoriei. **Tratament:** doze mari de tiamină (mai mari decât la alcoolici).

H. AMILOIDOZA ASOCIATĂ DIALIZEI

Amiloidoza asociată dializei este o complicaţie gravă, deseori invalidantă, a bolnavilor ce beneficiază de HD sau DP. Depozitele de amiloid sunt localizate în principal la nivelul articulaţiilor şi osului periarticular. Manifestările clinice şi radiologice principale sunt artralgiile cronice, sindromul de tunel carpian şi, uneori, artropatia distructivă. Din această cauză termenii de „artropatie", „amiloidoză asociată dializei" şi „sindrom de tunel carpian" sunt similari. Patogeneza presupune o acumulare de β_2M cu structură modificată, precum şi modificări locale care favorizează depunerea fibrilelor de β_2M şi distrucţia structurilor articulare.

1. Manifestări clinice ale amiloidozei dializaţilor

Ordinea de apariţie a modificărilor articulare - depunerea de fibrile β_2M sau modificările structurale locale articulare - este necunoscută. Manifestările clinice şi radiologice ale bolii apar după 5-10 ani de la iniţierea terapiei de supleere renală, dar au fost decelate modificări subclinice ale articulaţiilor la pacienţi care efectuau de mai puţin de un an epurare extrarenală. Prevalenţa tinde să sporească pe măsura creşterii duratei de supravieţuire; după 10 ani de dializă, 65% din pacienţi au amiloidoză, iar după 15 ani toţi bolnavii studiaţi prezintă modificările sugestive pentru amiloidoză.

B.C.U. „M. EMINESCU" IAȘI

a. Sindromul de tunel carpian (STC)

Este o complicaţie caracteristică amiloidozei asociate dializei, fiind determinat de depuneri β2M la nivelul ligamentului transvers carpian sau sinoviei flexorului degetelor. **Clinic** apar fenomene de compresie la nivelul tunelului carpian: parestezii în teritoriul inervat de nervul median, frecvent bilaterale. Dacă nu este efectuată decompresia chirurgicală a nervului, se instalează deficite motorii şi senzitive cu atrofia eminenţei tenare.

b. Artropatia

Frecvenţa artropatiei cronice creşte cu prelungirea duratei de viaţă a bolnavilor dializaţi. S-a observat o incidenţă sporită la cei ce folosesc membrane celulozice - cuprophan. **Simptomatologia** constă în artralgii cronice, bilaterale, predominant la nivelul articulaţiei scapulo-humerale, frecvent accentuate în cursul şedinţelor de dializă. **Leziunile** sunt poliarticulare (genunchi, pumni, articulaţii coxofemurale şi radiocarpiene), dar sunt mai rar simptomatice. Pierderea mobilităţii articulaţiei este frecvent întâlnită; durerea cedează incomplet şi pentru scurtă durată la repaus, dar impotenţa funcţională se poate accentua.

Depunerea incipientă de β2M amiloid inflamează capsula şi sinoviala; ulterior se formează chisturi la nivelul osului periarticular. Au fost descrise chisturi poplitee şi ale cotului. Analiza lichidului sinovial demonstrează prezenţa de amiloid colorabil cu roşu de Congo; lichidul este paucicelular.

Modificările inflamatorii articulare pot fi decelate radiologic. Deşi nespecifice, acestea pot fi considerate primul semn de afectare articulară în amiloidoza de dializă.

Ecografia este utilă în detectarea inflamaţiei ţesuturilor moi periarticulare, a îngroşării tendoanelor supraspinosului şi a bicepsului, a capsulei colului femural, a chisturilor poplitee. La nivelul umărului se decelează deplasarea laterală a masei grase subdeltoidiene şi lărgirea spaţiului subacromial.

Chisturile osoase subcondrale sau eroziunile articulare sunt principala caracteristică radiologică a amiloidozei β2M. Ele sunt cauzate de înlocuirea osului subcondral prin material amiloid. Chisturile sunt dispuse în vecinătatea sinovialei, la nivelul situsurilor de ataşare a capsulei, ligamentelor; sunt multiple, simetrice şi pot fi înconjurate de o margine subţire de scleroză osoasă. Cresc treptat în număr şi dimensiuni, iar biopsia dovedeşte conţinutul lor de β2M amiloid.

Depunerile de amiloid la nivelul colului femural pot determina fracturi patologice. La nivelul genunchilor se pot forma chisturi în epifiza tibială şi patelă. Articulaţia acromioclaviculară este, de asemenea, frecvent afectată. Leziunile osoase sunt greu de diferenţiat de cele produse de hiperparatiroidismul secundar.

Artropatia destructivă a coloanei vertebrale prin depuneri de amiloid este întâlnită mai frecvent la nivel cervical. Leziunile sunt multiple, asociind îngustarea spaţiului intervertebral, apoi eroziuni şi geode în corpurile vertebrale adiacente, în absenţa osteofitozei. Uneori aceste leziuni determină complicaţii neurologice grave, mai ales când sunt afectate arcurile posterioare: spondilolistezis, radiculomielopatie, compresie medulară. Depozitele de amiloid în ligamentum flavum sau subspaţiul extradural pot cauza compresii medulare sau ale rădăcinilor nervoase. Artropatiile destructive la nivelul articulaţiilor periferice îngustează spaţiile articulare şi impun intervenţii chirurgicale reparatorii.

Au fost semnalate depuneri sistemice de amiloid: cardiac, intestinal, cutanat.

2. Aspecte clinice ale amiloidozei β2M şi metode de diagnostic

a. Caracteristici clinice

- artralgii cronice (debutând de obicei la nivelul umerilor);
- scăderea mobilităţii articulare;
- inflamaţia ţesuturilor moi periarticulare;
- sindrom de tunel carpian;
- fracturi patologice (în special ale femurului);
- depuneri subcutanate de mase de amiloid (rare).

b. Caracteristici ultrasonografice

- îngroşări capsulosinoviale;
- chisturi poplitee.

c. Caracteristici radiologice
- eroziuni şi chisturi ale osului subcondral;
- fracturi osoase;
- artropatii şi spondiloartropatii distructive.

d. CT şi RMI
- eroziuni ale osului subcondral cu discontinuitatea cortexului osos;
- extensia precisă a leziunilor chistice;
- localizarea şi extensia maselor infiltrative de amiloid;
- vizualizarea joncţiunii cervico-occipitale.

e. Scintigrafie
- osoasă: creştere focalizată a captării de izotop;
- cinetica plasmatică a I^{125}-SAP = evaluarea activităţii bolii.

3. Diagnostic diferenţial

Durerile articulare ale bolnavilor dializaţi se pot datora HPTH secundar, intoxicaţiei cu aluminiu, artritelor infecţioase, depunerilor periarticulare de fosfat de calciu sau artritelor microcristaline.

Tumorile Brown din HPTH secundar asociază fenomene de osteită fibroasă şi se extind către cortexul osos, în contrast cu chisturile de amiloid; biopsia este cea care tranşează diagnosticul, prin demonstrarea depunerilor de amiloid.

4. Aspecte biochimice şi morfologice ale amiloidozei β2M

Depozitele de β2M posedă caracteristicile tinctoriale ale amiloidului, colorându-se cu roşu de Congo şi dovedind birefringenţă verde în lumina polarizată.

ME arată mănunchiuri de fibrile neramificate. Studii imunohistochimice demonstrează că substanţa din depozite reacţionează specific cu antiserul anti-β2M şi nu prezintă nici o reacţie cu Ac antiproteină AA, prealbumina sau imunoglobulinele. Sunt prezente două tipuri de fracţiuni de β2M: 12kd şi 24kd, deci agregate monomerice şi dimerice. În asociere cu β2M au fost descoperite şi alte substanţe: lanţuri globinice, glicozaminoglicani şi heparansulfat care se leagă de componentul P în prezenţa calciului, inhibitori de proteinaze (alfa 2-macroglobulina, alfa 1-inhibitorul proteinazei, alfa 1 antichemotripsina, antitrombina III, inhibitorul metaloproteinazei). Compuşii finali glicozilaţi rezultaţi sunt principalii constituenţi ai depozitelor amiloidice. Macrofagele şi alte celule ale inflamaţiei reacţionează la depunerile de β2M, determinând formarea unor infiltrate celulare; participarea monocitelor se datorează chemotactismului pe care îl exercită asupra lor compuşii glicozilaţi finali.

5. Metabolismul β2M

a. Condiţii fiziologice

Beta 2 microglobulina umană este un polipeptid globular neglicozilat, compus din 99 de aminoacizi, cu o greutate moleculară de 11810 daltoni. Are o structură de tip beta; reprezintă lanţul uşor al antigenului limfocitar uman de clasă I (HLA); este ataşat necovalent de trei locusuri alfa ale lanţului greu. Prezenţa sa este necesară pentru exprimarea determinanţilor alotipici ai HLA. Beta 2 microglobulina este şi component al heterodimerilor membranei celulare. În stări inflamatorii şi neoplazice îi cresc sarcinile negative. Sinteza β2M este reglată de interferon la nivel transcripţional. Cea mai mare densitate de β2M se găseşte în celulele limfoide.

- **Capacitatea maximă de sinteză** este la nivelul hepatocitelor, ficatul fiind răspunzător de concentraţiile serice ale β2M.
- **Acţiunea biologică principală** se manifestă asupra moleculei HLA clasa I, dar are şi rol în reglarea creşterii şi în imunomodulare. Eliberarea de β2M din celulă este stimulată de **mitogenele celulare T şi B,** precum şi de diverşi agenţi degranulanţi ai PMN neutrofile. În timp ce IL-1 nu influenţează sinteza sau secreţia β2M, factorul alfa de necroză tumorală (TNF α) influenţează pozitiv aceste procese la nivelul monocitelor.
- **Concentraţia plasmatică normală** de β2M este de 1-2 mg/l. Creşte cu vârsta şi cu declinul funcţiei renale. Rata producţiei este de 3 mg/kg/24 ore, iar T 1/2 plasmatic < 2 ore.

● **Epurarea** din circulaţie se face pe cale renală, prin filtrare glomerulară, reabsorbţie tubulară aproape completă şi degradare intraepitelială sub acţiunea proteazelor lizozomale. Excreţia urinară normală este sub 270 μg/24 ore.

● **Nivelul seric** creşte paralel cu creşterea creatininei serice. În situaţii **acute,** nivelurile serice sunt mult mai crescute în cazul clampării arteriale renale bilaterale decât în obstrucţia ureterală bilaterală, ceea ce dovedeşte importanţa funcţiei reziduale a parenchimului renal. În afectări **cronice,** nivelurile cresc treptat, atingând un maximum la pacienţii dializaţi cronic. Nu s-a demonstrat existenţa unui catabolism extrarenal al β2M.

b. Aspecte fiziopatologice

Patogenia afecţiunii nu este încă elucidată. Se presupune că ar fi implicate două procese:

- un mecanism care provoacă alterări ale concentraţiei serice sau/şi ale structurii primare ale precursorului seric al amiloidului;
- modificări ale procesului de conversie a precursorului în produsul final.

Nu s-a demonstrat dacă amiloidul poate suferi degradare până la dizolvare completă. La pacienţii dializaţi se observă o creştere marcată a concentraţiei β2M seric, cu un maximum la anurici. Se presupune că prezenţa lui în cantitate mare nu este singura condiţie necesară; s-au demonstrat modificări structurale importante ale moleculei - trunchieri proteolitice, transformare în produşi glicozilaţi - care îi conferă noi proprietăţi amiloidogenetice.

Nivelurile plasmatice de β2M pot fi crescute şi în cadrul altor afecţiuni - boli inflamatorii autoimune, neoplazice, SIDA, concentraţia sa putând fi folosită ca marker al evoluţiei bolii. S-a demonstrat capacitatea β2M modificate de a induce migrarea celulară - chemotaxis şi chemokinesis - a monocitelor umane in vitro. În plus, β2M glicozilate pot determina stimularea de IL-1β şi a TNF-α de către monocitele activate. Aceasta demonstrează rolul β2M glicozilate în iniţierea proceselor inflamatorii locale care determină distrucţia osoasă şi articulară.

Membranele biocompatibile de flux înalt au rol protector, încetinind apariţia amiloidozei. Creşterea nivelului β2M sanguine în cursul hemodializelor cu membrane de Cuprophan sugerează stimularea genezei de β2M de către aceste membrane; în plus, ele activează celulele circulante, stimulând eliminarea de β2M la nivelul suprafeţelor celulare prin activarea citokinelor, anafilatoxine derivate de complement sau prin contact direct de membrană. Datorită depunerii de amiloid la nivel articular s-a bănuit intervenţia unor factori locali în proces: ritmul scăzut al degradării β2M locale, generarea locală de precursori de amiloid (β2M modificate).

Există şi contraargumente privitor la rolul membranelor de Cuprophan în amiloidoza dializaţilor „de cursă lungă":

- au fost semnalate cazuri de amiloidoză şi la pacienţi trataţi cu membrane de poliacrilonitril AN-69;
- pacienţi trataţi prin CAPD sau HF intermitentă pot dezvolta şi ei amiloidoză β2M;
- nu s-a putut obţine stimularea secreţiei de β2M in vitro în prezenţa membranelor de Cuprophan;
- acumularea locală poate avea loc datorită fixării β2M de către Ag locale (C1q sau antigenul M streptococic) sau prin polimerizarea lor sub acţiunea transglutaminazei;
- lipsa degradării sau eliminării la nivel local a β2M poate fi luată în discuţie, mai ales degradarea incompletă spre produşi glicozilaţi, favorizând amiloidoza;
- existenţa unor modificări articulare preexistente, datorate depozitelor de aluminiu, hemosiderozei, formării locale de apatită sau cristale de oxalat favorizează depunerea de amiloid;
- factorii inflamatori preexistenţi la nivelul articulaţiei pot juca un rol stimulant, dată fiind concentraţia crescută a proteinei C reactive serice la bolnavii dializaţi suferind de amiloidoză, în comparaţie cu cei ce nu prezintă modificări articulare;
- schimbările locale în constituţia altor compuşi amiloizi - glicozaminoglicani, alfa-2-macroglobuline - par a avea un rol activ în stimularea depunerii de fibrile de amiloid.

Structura β2M este identică unui factor de creştere derivat din os, modulând procesul de creştere a celulelor osoase: aceasta este mediată de factorul-1 de creştere insulin-like (IGF-1) - în culturi de osteoblaste β2M creşte transcripţia la nivel genetic şi expresia IGF-1 (efect pe care îl posedă şi parathormonul). Beta2M posedă acţiune mitogenă asupra celulelor osoase, iar afinitatea pentru colagen a amiloidului β2M poate explica depunerea sa la nivelul ţesuturilor bogate în colagen - articulaţiile. Beta2M poate induce sinteza colagenazei fibroblastice, participând la reglarea distrucţiei fibrelor de colagen.

6. Tratament şi profilaxie

● Administrarea de **antiinflamatorii nesteroidiene** reduce pe termen scurt intensitatea simptomatologiei algice articulare; terapia cu **cortizon, colchicină** este ineficientă.

● **Sindromul de tunel carpian** poate fi tratat în faze incipiente prin infiltraţii locale cu cortizon, uneori impunându-se intervenţia chirurgicală pentru decompresia nervului median.

● Pentru **artropatia amiloidotică** a articulaţiei scapulo-humerale se practică rezecţia endoscopică a ligamentului coraco-acromial pentru remiterea simptomatologiei dureroase, iar în cazul distrucţiei articulare avansate se recurge la protezarea articulaţiei afectate.

● La pacienţi cu **spondilartropatie destructivă şi spondilolistesis** asociate cu fenomene compresive ale rădăcinilor nervilor spinali se practică intervenţii de consolidare ortopedică.

● Utilizarea **membranelor cu biocompatibilitate înaltă** diminuă net progresia afecţiunii.

● **Transplantul renal** rămâne cel mai eficient tratament al amiloidozei asociate dializei, stopând progresia bolii, deşi modificările radiologice şi depunerile de amiloid persistă.

I. TULBURĂRILE HEMATOLOGICE

1. Anemia la bolnavul dializat

Deşi tratamentul prin hemodializă ar trebui să crească durata de viaţă a eritrocitelor, eliminând mare parte din toxinele uremice circulante, acest efect este contracarat de multipli factori ce exacerbează anemia. Nivelul eritropoietinei continuă să scadă datorită agravării progresive a afecţiunii renale care a produs IRC. La aceasta se adaugă factori de agravare specifici dializei:

- pierderi de sânge în dializor şi circuitul de dializă;
- exacerbarea hemolizei:
  - factori mecanici;
  - factori de dializă inadecvată: hiper sau hipotermică, hiper sau hipoosmolară, substanţe toxice (cupru, clor, fluor), formaldehida (utilizată la sterilizarea dializoarelor refolosite);
- recoltări repetate de probe de sânge;
- factori alimentari:
  - deficit de fier;
  - deficit de acid folic;
- hipofosfatemia;
- pierderi de aminoacizi şi B_{12} în cursul dializei;
- medicamente oxidante;
- nefrectomia bilaterală (chirurgicală sau prin evoluţia bolii cauzale);
- hiperparatiroidismul ce se agravează cu durata de dializă cronică;
- hipersplenism;
- transfuzii repetate cu inhibiţia eritropoiezei şi secreţiei de eritropoietină.

Pierderile anuale în cadrul HD sunt de 2000-6000 ml de sânge, în funcţie de tipul dializorului şi acurateţea tehnicii. Sângerările la puncţionarea fistulei pot atinge 1000 ml pe an. O coagulare a întregului circuit determină pierderea a circa 250 ml sânge. Recoltările repetate duc la pierderi de 300-1000 ml anual. La acestea se adaugă sângerările digestive datorate heparinizării şi administrării de droguri antiagregante (aspirină, dipiridamol), subdializării.

Tratamentul anemiei dializaţilor cuprinde:

● **Profilaxia** prin:

- evitarea sângerărilor;
- evitarea nefrectomiei;

- terapia eficientă a infecţiilor;
- evitarea medicamentelor cu potenţial nefrotoxic, hemolitic.

● **Tratamentul curativ:**
- eritropoietina;
- transplantul renal;
- hormonii androgeni;
- aportul proteic adecvat;
- suplimentări de fier, acid folic;
- splenectomia.

Eriropoietina (EPO) - introdusă în practică pe scară largă în 1987, reprezintă tratamentul principal al anemiei dializaţilor.

Efectele sale benefice includ:
- îmbunătăţirea funcţiei cardiace, cu scăderea progresiei HVS;
- îmbunătăţirea capacităţii de eliberare a O_2;
- **creşterea capacităţii de efort şi a calităţii vieţii;**
- scăderea frecvenţei episoadelor de hipotensiune în dializă;
- scăderea necesarului de transfuzii şi a riscului hepatitei şi hipersensibilizărilor pretransplant.

Efectele adverse sunt:
- creşterea valorilor presiunii arteriale (probabil prin combinarea creşterii volumului circulant şi vâscozităţii sanguine cu creşterea nivelului peptidelor vasoactive);
- creşterea riscului de tromboze ale accesului vascular şi circuitului de dializă.

Mod de administrare:
- atac: în administrare i.v. 50 UI/kg sau 2000-4000 UI de 3 ori/săptămână sau s.c. 25 UI/kg sau 1000-2000 UI de 3 ori/săptămână. Controlul se face la 4 săptămâni; ajustarea dozei, în funcţie de creşterea valorilor hemoglobinei/hematocritului, se face în trepte de 1000 UI. Creşterea hematocritului cu < 0,3 (a hemoglobinei cu < 1g) după 4-6 săptămâni de tratament necesită creşterea dozei EPO; când hematocritul creşte cu > 0,5 dozele se reduc.

"Rezistenţa la EPO" este datorată persistenţei factorilor etiopatogenici ai anemiei.

● Pierderile sanguine sunt considerate factorul principal; sunt expuse la prezentarea căilor de abord şi în cadrul complicaţiilor acute.

● Dializa inadecvată este şi ea un factor important. Dializa cu flux crescut, utilizând membrane biocompatibile, poate duce la îmbunătăţirea răspunsului la EPO.

● **Deficitul de fier** este la mulţi pacienţi, factorul principal de întreţinere a anemiei din dializă, fiind frecvent cauza rezistenţei la EPO. Anemia devine microcitară, hipocromă. Administrarea de fier oral este dificilă datorită toleranţei gastrice precare. Este preferată calea i.v.; tratamentul se impune în cazul în care saturaţia transferinei scade sub 20% sau nivelul feritinei serice are valori sub 100 pg/ml.

Diagnosticul statusului fierului din organism se face prin mai multe metode:
- stabilirea depozitelor de fier din sistemul reticuloendotelial se efectuează prin măsurarea **feritinei serice**; în deficienţa relativă de fier, feritina poate fi normală sau crescută;
- **saturaţia transferinei** este indicator al concentraţiei fierului circulant; o concentraţie sub 20% este semn de deficienţă de fier. Valorile sale însă variază în limite foarte largi (+/- 30% variaţii diurne) chiar şi la neanemici, necesitând repetate dozări. Este deci un indicator puţin fiabil al deficienţei de fier; nu poate fi folosită în practica curentă, când sunt necesare decizii terapeutice rapide.
- **măsurarea procentului de eritrocite hipocrom**e este indicatorul cel mai fiabil şi mai rapid de efectuat; creşterea eritropoiezei datorită terapiei cu r-HuEPO în prezenţa deficitului de fier duce la formarea de eritrocite cu concentraţie mai mică de Hb (eritrocite hipocrome). Un număr de peste 10% de eritrocite hipocrome în sângele circulant este semn de deficienţă de fier, iar scăderea acestui procent sub terapie cu fier - alături de creşterea Hb - este **patognomonică** pentru deficienţa de fier.

Caracterele deficienţei relative de fier
• Răspuns inadecvat al Hb sub tratament cu r-HuEPO
• Feritina serică normală sau crescută
• Saturaţia transferinei < 20%
• Număr de eritrocite hipocrome > 10% (eritrocite cu concentraţie de Hb<28pg/dl)
• Reducerea volumului eritrocitar mediu (VEM) şi a diametrului eritrocitar mediu (DEM) numai în cazurile severe
• Creşterea Hb sub terapie cu fier i.v.

- **Suplimentarea cu fier**

Suplimentarea intravenoasă (i.v.) cu fier are eficienţă superioară celei orale. Administrat per os, fierul se absoarbe în proporţie mai mică la uremici decât la neuremici. În doze mari este toxic, iar complianţa la tratament este scăzută datorită efectelor secundare gastrointestinale şi riscului de interacţiuni cu alte medicamente.

Administrarea i.v. asigură rapid fierul necesar eritropoiezei activate, fiind mai eficientă. Terapia agresivă cu fier i.v. permite scăderea dozelor de r-HuEPO.

Există mai multe preparate disponibile pentru administrare i.v.: fier-dextran, fier zaharat, gluconat de fier, fier polimaltozat (fier-dextrin). Alegerea unuia din ele depinde de: disponibilitatea, toxicitatea şi efectele secundare.

Toxicitatea diferitelor preparate de fier depinde de structura şi potenţialul lor reducător. Sărurile de fier sunt potenţial mai toxice decât complexele polinucleare cu fier şi de aceea nu se folosesc pentru administrare i.v., ci numai p.o. Toate preparatele de administrare parenterală trebuie să îndeplinească anumite condiţii:

- să nu se depoziteze în parenchim;
- depunere în sistemul reticuloendotelial;
- eliminare renală în proporţie < 5%;
- greutate moleculară 30-100 kD;
- degradare lentă;
- potenţial scăzut de reducere;
- să nu genereze biopolimeri lent degradabili.

Complexele cu greutate moleculară mare (fier dextran, fier polimaltozat, fier zaharat) se depozitează numai în sistemul reticuloendotelial şi nu produc necroză hepatică sau renală, sunt lent degradabile, au toxicitate mică. Gluconatul de fier produce, la doze mari, necroză hepatică; profilactic se recomandă administrarea de doze mai mici: 6,25 mg pe şedinţa de hemodializă.

Unele preparate (exemplu - sărurile feroase) pot fi reduse mai uşor de către radicalii superoxid (rezultaţi din diferite procese oxidative) cu formarea de fier feros. Ionii de fier feros induc peroxidarea lipidelor şi formarea de radicali hidroxil toxici. Astfel de preparate trebuie evitate.

Alegerea preparatelor i.v. trebuie să ţină seama şi de alte **efecte secundare:**

Preparat	Efecte secundare
Fier-dextran	Boala serului (febră, mialgii, artralgii). Poate agrava poliartrita reumatoidă, spondilita anchilozantă. Reacţii alergice la anticorpii antidextran. În administrare i.m.: dureri, necroză musculară.
Fier zaharat	Gust metalic la administrare prea rapidă. La doze mari există risc de artralgii prin suprasaturarea transferinei. Reacţii alergice.
Gluconat de fier	La doze mari: hipotensiune, insuficienţă circulatorie, dureri lombare, epigastralgii, rash cutanat, dermatită datorită depăşirii capacităţii de legare a transferinei.

Regimuri de prescriere a preparatelor i.v. de fier

● **Fier-dextran** (doza maximă anuală = 3g).

- 1 g de 3 ori/an;
- 100 mg/şedinţă de HD x 10 şedinţe consecutiv, repetat de 3 ori/an;
- 20 mg/şedinţă de HD. permanent.

● **Fier zaharat** (doza maximă anuală = 2,4 g; doza maximă la o singură administrare = 200 mg): 200 mg i.v./lună.

● **Gluconat de fier** (doza maximă anuală = 2,25-3 g; doza maximă la o singură administrare = 62,5 mg): 62,5mg i.v./şedinţa de HD, 12 şedinţe consecutive, repetat de 3-4 ori/an.

Administrarea se poate face la sfârşitul şedinţei de hemodializă într-o singură injecţie i.v. (avantaj: scade riscul pierderii prin dializă, valabil pentru compuşii cu greutate moleculară mică cum este gluconatul de fier) sau în perfuzie în ultimele 1-2 ore de dializă (de preferat când se administrează doze mari, pentru a reduce efectele secundare). La uremicii în predializă sau la cei trataţi prin dializă peritoneală, administrarea se face sub formă de perfuzie lentă în soluţie salină izotonă.

Monitorizarea terapiei cu fier se face prin măsurarea periodică a saturaţiei transferinei sau feritinei. Un procent peste 50% a saturaţiei transferinei sau o feritină serică peste 1000 µg/l indică suprasaturarea cu fier a organismului.

● Diagnosticarea unei anemii microcitare hipocrome la dializat nu este întotdeauna sugestivă pentru deficit de fier. Aceasta poate fi datorată şi intoxicaţiei cu aluminiu - rară în prezent.

● Folosit pe scară largă înaintea descoperirii EPO, tratamentul anemiei cu hormoni androgeni are efect discutabil. Este utilizat astăzi ca adjuvant, în cazul rezistenţei la EPO căreia nu i se descoperă o etiologie certă; androgenii cresc răspunsul la EPO, permiţând, uneori, scăderea dozelor. Un efect asemănător se descrie şi pentru carnitină.

2. Anomalii ale hemostazei

Iniţierea HD ameliorează funcţia plachetară şi tendinţa la sângerări. Acest efect benefic al dializei este contracarat de:

- utilizarea de heparină în cursul dializei;
- administrarea de antiagregante (aspirină, dipiridamol);
- utilizarea unor membrane de dializă care influenţează sistemul hemostatic (prin reţinerea/eliminarea moleculelor cu greutate mijlocie, gen acid guanidino-succinic).

La pacienţii cu risc de sângerare crescut, metodele de **tratament** sunt:

- corecţia anemiei cu EPO până la un hematocrit de peste 27%;
- perfuzii de crioprecipitat la interval de 12-24 de ore (10 unităţi perfuzate în 30 de minute acţionează timp de 36 de ore) sau administrarea de desamino-8-D-arginin-vasopresină (DDAVP) - cu efect pe deficitul de factor Willebrand;
- administrarea de estrogeni conjugaţi (0,6 mg/kg/zi, 5 zile) - efect durabil (21 de zile), dar cu instalare mai lentă (6 ore).

K. INFECŢII VIRALE LA DIALIZAŢI

1. Virusurile hepatitice

Datorită perturbării mecanismelor imune în uremie, frecvenţa infecţiilor virale este net crescută în cadrul populaţiei dializate; bolnavii nu au capacitatea de a elimina virusul, rămânând purtători cu risc major de contaminare pentru membrii familiilor lor şi personalul medical. Aspectele clinice şi epidemiologice ale infecţiilor cu HBV şi HCV diferă de evoluţia bolii la populaţia normală.

a. Infecţia cu HBV

(1) Clinic: evoluează frecvent asimptomatic, fără icter; risc major de cronicizare (direct proporţional cu severitatea imunodepresiei).

(2) Markeri ai infecţiei: detectaţi prin teste screening în centrele de HD:

- AgHBs (prin RIA);
- AgHBe;
- Ac antiHBe;

- Ac antiHBs;
- ADN HBV (prin tehnica hibridizării).

(3) Evoluţia markerilor cu fazele bolii

- faza replicativă: AgHBs, AgHBe, ADN HBV;
- remisiunea spontană - seroconversia: dispariţia ADN HBV şi scăderea AgHBe, cu creşterea TGO;
- faza nonreplicativă: dispariţia AgHBe cu normalizarea TGO (apare la cei cu funcţie imunologică cvasinormală);
- reactivarea replicării virale: la majoritatea dializaţilor care efectuează transplant (datorită tratamentului imunosupresor) - reapariţia AgHBe şi ADN HBV.

(4) Tratamentul

- alfa-interferon - în faza replicativă; eficienţă aproximativ 30% - dispariţia ADN HBV din ser; doze de 4,5-5 mil U/zi, 4 luni. Efectele adverse sunt multiple, foarte greu tolerate de dializaţi;
- vidarabina - folosită mai frecvent la transplantaţi, greu tolerată de dializaţi.

Transplantul renal la bolnavii HBs pozitivi va fi efectuat numai după ce biopsia hepatică infirmă prezenţa unei ciroze inaparente clinic (risc major de insuficienţă hepatică gravă posttransplant prin exacerbare virală).

b. Infecţia cu HCV

(1) Clinic: majoritatea cazurilor sunt asimptomatice, chiar fără modificări biochimice; sunt descoperite de testele serologice screening. Gravitatea modificărilor histologice hepatice nu se corelează cu simptomatologia sau nivelul transaminazelor.

(2) Markeri

- Ac antiHCV detectaţi prin ELISA;
- ARN HCV detectat prin tehnica PCR (polimerase chain reaction).

(3) Tratament

- interferon - 1-5 mil U/zi, 6 luni; frecvente reacţii adverse şi recăderi la întreruperea tratamentului; rezultate mai bune decât în cazul HBV;
- transplantul renal - supravieţuirea nu este modificată de prezenţa infecţiei (spre deosebire de virusul HBV). Totuşi, se recomandă tratament cu interferon la purtători, înaintea efectuării transplantului.

c. Profilaxia infecţiilor cu virusuri hepatitice

● **Măsuri profilactice generale**

- spălarea şi dezinfectarea rinichilor artificiali, suprafeţelor din camerele de dializă după fiecare şedinţă;
- evitarea folosirii de obiecte comune între dializaţi;
- mănuşi de unică folosinţă pentru personal, la fiecare dializat;
- screening periodic al transaminazelor serice;
- screening periodic al markerilor serologici ai HBV, HCV.

● **Imunizare pasivă** - cu imunoglobuline umane anti hepatită B (IGHB).

- protecţia post-expunere: injecţii singulare de IGHB la personalul sanitar intrat în contact cu serul bolnavului (în decurs de 7 zile de la contact);
- protecţia pe termen lung este de 2 luni (la acest interval se repetă injectarea).

● **Imunizarea activă** - cu vaccin.

- la personalul medical sănătos: eficacitate 95%; injecţii i.m. deltoidiene la 0, 1, 2, 12 luni; protecţie aproximativ 5 ani;
- la uremici dializaţi: eficacitate aproximativ 60%; injecţii i.m. deltoidiene la 0, 1, 2, 4 luni; durata protecţiei este de 1 an.

● Profilaxia infecţiei cu HCV se realizează numai prin metode igienice; nu a fost descoperit încă un vaccin antiHCV.

2. HIV şi dializa

Frecvenţa infecţiei HIV la dializaţi este identică cu cea a populaţiei normale.

a. Manifestările clinice ale bolnavilor infectaţi HIV pot fi total absente - purtători seropozitivi asimptomatici - sau pot lua aspectul afectării multisistemice - sindromul imunodeficitar (SIDA- caşexie, dezvoltarea de diverse malignităţi, infecţii grave cu germeni oportunişti).

Schemă de administrare a terapiei cu fier

Pacienţi trataţi cu r-HuEPO

↓

Căutarea **deficienţei de fier**
- **Absolută:** feritină serică, 100 µg/l
- **Funcţională:**
  - feritină serică normală sau crescută
  - saturaţia transferinei <20%
  - eritrocite hipocrome >10%

↓

Corectarea cauzelor când este posibil

↓ (stânga)

Deficienţă absolută/relativă de fier

↓

Administrarea de fier i.v.:
- de primă alegere: fier zaharat
- de a 2-a alegere: fier dextran. gluconat de fier

↓

Hemodializaţi
* Doza totală 2-3 g
* Fe zaharat max 400-500 mg/doză
* Fe dextran max 1 g/doză
* Fe gluconat max 62,5 mg/doză

↓

Frecvenţa de administrare
* Doze mici la fiecare HD. repetat 10-12 şedinţe, de 3-4 ori/an

Mod de administrare
* Injecţie unică i.v. la sfârşitul HD sau pev lentă în ultimele 1-2 ore ale şedinţei de HD

↓ (dreapta)

Fără deficienţă de fier

↓

Căutarea altor cauze ale lipsei de răspuns la EPO (inflamaţie, infecţii)

↓

Predializă sau CAPD
* O singură administrare cu ocazia controlului periodic
* În cazurile uşoare: Fe p.o.

↓

Monitorizarea:
* Saturaţia transferinei > 50%
* Feritină > 1000 µg/l

b. Diagnosticul de boală SIDA se pune pe baza numărătorii limfocitelor CD4 - markerul deficitului imunologic. **CD4 < 200/µl = SIDA.**

c. Afectarea renală în SIDA

(1) IRA - cea mai comună cauză este necroza tubulară acută potenţial reversibilă;

(2) nefropatia HIV-asociată - sindrom nefrotic, progresie rapidă către IRC;

(3) IRC de etiologie necunoscută;

(4) bolnavi hemodializaţi pentru IRC de diverse cauze, infectaţi cu HIV prin transfuzii, allografe renale, contact sexual.

d. Prognostic

Durata de supravieţuire a bolnavilor dializaţi infectaţi HIV depinde de stadiul infecţiei virale, fiind, totuşi, mult mai mică decât durata acceptată la bolnavii neinfectaţi. CAPD prezintă mai multe avantaje, care o recomandă ca metodă de preferat pentru aceşti bolnavi:

- aportul energetic oferit de glucoză contribuie la tratamentul malnutriţiei;
- fluidul peritoneal este mai puţin infectant decât sângele;
- mai puţin personal în contact cu bolnavul.

e. Tratament medicamentos

- AZT - nu este nefrotoxic; se metabolizează hepatic; nu este dializat; dozele sunt reduse faţă de cele date la nerenali - 100 mg x 3-4/zi; efect advers major - anemia, parţial corectată de administrarea de EPO;
- droguri noi: 2',3' - dideoxyinosine, pentamidină.

f. Metode de protecţie în cursul şedinţelor de dializă

- bolnavii cu complicaţii infecţioase severe (digestive sau respiratorii) vor fi izolaţi de restul pacienţilor;
- nu se vor reutiliza dializoarele;
- personalul medical va folosi mănuşi de protecţie de unică utilizare; toate dispozabilele vor fi aruncate în containere speciale;
- rinichiul artificial va fi dezinfectat după fiecare şedinţă, utilizând hipoclorit de Na pentru exterior şi formaldehidă în interior;
- se vor efectua controale HIV de rutină la pacienţi şi personalul sanitar.

XV. OLIGOELEMENTELE ŞI ALUMINIUL LA HEMODIALIZAŢI

Uremicii cronici prezintă risc crescut de a prezenta fie deficienţă, fie acumulare toxică a unor oligoelemente; HD de lungă durată creşte aceste riscuri.

Deteriorarea funcţiei renale face ca unele oligoelemente eliminate în mod normal pe cale urinară să fie reţinute în organism. Bolnavii cu proteinurie pot pierde cantităţi excesive de metale legate de proteine. În IRC avansată, pierderea barierei normale intestinale care permite absorbţia unor elemente potenţial toxice, poate contribui la acumularea lor toxică.

La nivelul membranei de dializă unele oligoelemente, normal filtrate şi reabsorbite la nivel tubular, se pot pierde în dializat. Pe de altă parte, o serie de elemente ce contaminează soluţia de dializă, pot trece, la nivelul membranei de dializă, în sângele pacientului.

A. TULBURĂRILE OLIGOELEMENTELOR ÎN UREMIE ŞI LA HEMODIALIZAŢI

Aprecierea tulburărilor oligoelementelor în organism se face prin măsurarea concentraţiei lor sanguine; aceasta reflectă imperfect depozitele de oligoelemente ale organismului, sângele fiind doar un sistem de transport al majorităţii oligoelementelor.

B. MECANISMELE TULBURĂRILOR OLIGOELEMENTELOR

1. Creşterea absorbţiei gastrointestinale (exemplu aluminiu) - apare datorită alterărilor anatomice caracteristice uremiei şi eventualei coexistenţe a unor afecţiuni asociate: boală celiacă, enteropatie de iradiere.

2. Scăderea eliminării renale datorită scăderii RFG - intervine pentru elementele eliminate în mod normal pe cale renală: stronţiu, aluminiu.

3. Eliminare crescută la nivel renal, fie prin secreţie tubulară crescută (rubidiu), fie în stările proteinurice (fier, cupru, zinc - se pierd odată cu proteinele lor transportoare: ceruloplasmina, alfa globulina şi respectiv transferina).

4. Translocarea de la un organ la altul - molibdenul şi cadmiu sunt translocate din rinichi în ficat.

5. Efectul hemodializei

Unele oligoelemente care contaminează apa folosită pentru prepararea soluţiei de dializă şi care sunt îndepărtate insuficient prin procedeele de purificare ale apei pot trece prin membrana de dializă în sângele bolnavului: aluminiu, fluor, crom, siliciu. Alte oligoelemente pot fi îndepărtate în exces prin hemodializă: brom, rubidiu.

C. INTOXICAŢIILE ACUTE CU OLIGOELEMENTE

1. Contaminarea apei folosite pentru prepararea soluţiei de dializă cu bacterii sau scurgeri de canalizare poate duce la intoxicaţii cu **nitraţi,** care produc methemoglobinemie, caracterizată prin vărsături, hipotensiune, letargie şi hipersudoraţie.

2. Tratarea apei cu aluminiu ca agent floculant (în scopul scăderii turbidităţii apei) sau folosirea de apă netratată, duc la intoxicaţii acute cu **aluminiu**, caracterizate în principal prin convulsii. Intoxicaţia acută cu **fluoruri**, secundar defectelor în sistemele de tratare ale apei, se manifestă prin tulburări gastrointestinale şi cardiace.

Orice componentă metalică a staţiei de preparare a apei pentru HD poate interveni în intoxicaţia cu diverse elemente:

- **toxicitatea aluminică** poate rezulta prin eliberarea de aluminiu din anozii aluminici din sistemul de încălzire al apei, din pompele aluminice ce distribuie soluţia de dializă sau din cartuşele din sistemul de regenerare al apei;
- **zincul** poate fi eliberat din tancurile galvanizate folosite pentru stocarea apei; intoxicaţia acută cu zinc se caracterizează prin atacuri repetate de greaţă, vărsături şi febră în timpul dializei;
- **nichelul** se poate elibera din sistemul de oţel folosit pentru încălzirea apei după tratarea prin osmoză inversă; intoxicaţia acută cu nichel se manifestă prin cefalee, ameţeli, greaţă, vărsături.

Folosirea incorectă a echipamentului de tratare al apei poate duce la contaminarea soluţiei de dializă cu diferite elemente: epuizarea răşinilor schimbătoare de anioni eliberează fluor şi nu mai neutralizează H^+ eliberaţi din răşina schimbătoare de cationi (acidifică soluţia de dializă care, la rândul ei, produce eliberare de cupru din tubulatura sistemului de aprovizionare); intoxicaţia acută cu **cupru** se manifestă prin febră, hemoliză, leucocitoză, acidoză metabolică şi simptome gastrointestinale.

D. INTOXICAŢII CRONICE

1. Intoxicaţia cronică cu aluminiu

a. Etiologie

- administrarea orală în cantităţi crescute de chelatori de fosfaţi ce conţin aluminiu (pentru tratarea osteodistrofiei renale);
- creşterea absorbţiei intestinale, în special prin administrarea concomitentă de preparate cu aluminiu şi cu citraţi;
- scăderea excreţiei renale datorită scăderii RFG;
- soluţie de dializă contaminată cu aluminiu.

b. Clinic şi paraclinic

Aluminiul are efecte toxice neurologice, scheletice şi hematologice .

(1) Afectarea neurologică este cunoscută sub denumirea de **„sindrom de demenţă de dializă"** sau encefalopatia de dializă: se manifestă iniţial prin tulburări intermitente de vorbire, urmate ulterior de tulburări de personalitate, manifestări de lob parietal (dezorientare, convulsii, halucinaţii auditive şi vizuale); pe măsura progresiei afecţiunii apar asterixis şi mioclonii. Toate aceste simptome se intensifică în timpul dializei; decesul apare rapid ulterior.

La bolnavii dializaţi este descrisă şi o **formă acută de neurotoxicitate aluminică**, care apare în 3 situaţii:

- dializă efectuată cu soluţie de dializă contaminată cu cantităţi mari de aluminiu;
- administrarea orală combinată de compuşi ce conţin aluminiu şi compuşi ce conţin citraţi;
- creştere mare a aluminemiei în timpul tratamentului cu desferioxamină.

Clinic, simptomele apar brusc: agitaţie, confuzie, obnubilare, comă şi deces.

Diagnosticul pozitiv al neurotoxicităţii aluminice se stabileşte prin istoric al expunerii la aluminiu (oral sau parenteral), examenul obiectiv cu modificările caracteristice, excluderea altor afecţiuni neurologice. EEG este normală. Examenul LCR este normal (inclusiv concentraţia aluminiului). Examenul CT poate fi normal sau evidenţiază uşoară atrofie corticală. Modificările histologice cerebrale sunt nespecifice. Nivelul plasmatic al aluminiului este crescut, în intoxicaţiile acute peste 500 µg/l, în cele cronice între 100-200 µg/l.

(2) Afectarea scheletică cuprinde: osteomalacie, dureri osoase, fracturi patologice (în special la nivelul coastelor şi colului femural), miopatie proximală, lipsa de răspuns la tratament cu preparate de vitamina D_3. **Paraclinic:** PTH este normal sau uşor scăzut, fosfataza alcalină este normală, calciul seric este uşor crescut, fosforul seric normal. **Diagnosticul pozitiv** paraclinic se face prin biopsie osoasă care evidenţiază: osteomalacie, creşterea cantităţii de aluminiu din os.

(3) Afectarea sistemului hematopoietic cuprinde: anemie microcitară hipocromă cu sideremie normală, rezistentă la terapia cu eritropoietină; răspunde la tratament cu desferioxamină.

c. Tratament

● **Profilactic**

- respectarea normelor internaţionale de tratare a apei; nivelul maxim admis al concentraţiei de aluminiu din apa folosită pentru prepararea soluţiei de dializă este 10 µg/l;
- scăderea cantităţii de chelatori de fosfaţi ce conţin aluminiu sau înlocuirea lor cu săruri de calciu (acetat/carbonat);
- măsurarea periodică a aluminemiei;
- la copiii uremici, preparatele cu aluminiu sunt contraindicate.

● **Curativ**

- oprirea imediată a expunerii;
- administrarea de chelatori: **desferioxamină.** Spre deosebire de fier, cantitatea de aluminiu chelată nu depinde de doza de desferioxamină, ci de cantitatea totală de aluminiu din organism; **doza:** 1-2 grame de 1-3 ori pe săptămână, administrate i.v. în ultima oră de dializă. **Durata tratamentului:** 2-3 luni, până la 6 luni în afectarea osoasă sau hematologică şi 10-12 luni în afectare neurologică.

Efecte secundare în timpul tratamentului cu desferioxamină:

- bolnavii cu încărcare foarte mare de aluminiu pot dezvolta fenomene de neurotoxicitate acută în timpul tratamentului prin mobilizarea aluminiului din depozite;
- frecvenţă crescută a infecţiilor cu Yersinia sau fungi datorită capacităţii desferioxaminei de a promova creşterea acestor microorganisme.

2. Intoxicaţia cronică cu cobalt - produce un tip caracteristic de cardiomiopatie cu necroze extensive miocardice.

XVI. CONTROLUL TENSIUNII ARTERIALE LA HEMODIALIZAŢII CRONIC

HTA apare la 80% din uremicii nedializaţi; după începerea HD, 5-50% au HTA permanentă sau intermitentă.

A. PATOGENIA HTA LA UREMICI este multifactorială, având anumite particularităţi. TA are 2 componente:

● o componentă fixă = **TA medie** - determinată exclusiv de produsul dintre debitul cardiac (DC) şi rezistenţa vasculară periferică (RVP);

● o componentă variabilă, care oscilează în jurul TA medii = **presiunea pulsului** - ale cărei extreme sunt TA sistolică şi TA diastolică şi care este determinată de pattern-ul ejecţiei ventriculare, distensibilitatea arborelui arterial şi intensitatea şi timpul de propagare a undei de reflecţie arterială.

Sistemele de control ale TA medii pot fi clasificate în:

- sisteme de control pe termen scurt şi mediu - previn fluctuaţiile excesive în jurul unei anumite valori;

- sisteme de control pe termen lung - care determină valorile TA pe perioade lungi de timp.

Sistemele de control pe termen scurt reacţionează imediat (reflexele baroreceptoare şi chemoreceptoare) sau în minute-ore (modificările la nivel capilar, controlul hormonal - renină-angiotensină-aldosteron şi hormonul antidiuretic).

Sistemele de control pe termen lung implică relaţia dintre rinichi, volumul sanguin şi TA; această relaţie se numeşte **relaţia presiune-natriureză**: când cantitatea de NaCl şi apă din spaţiul extracelular şi vascular depăşeşte cantitatea excretată, volumul extracelular creşte, ceea ce duce la creşterea întoarcerii venoase şi a presiunii de umplere a sistemului arterial, cu creşterea DC şi, în final, cu creşterea TA medii; aceasta determină, la rândul ei, creşterea excreţiei renale de apă şi sare. Creşterea presiunii de umplere stimulează baroreceptorii de întindere care determină scăderea fluxului sanguin renal, scăderea activităţii sistemului RAA, scăderea eliberării de ADH şi creşterea eliberării de FNA.

În orice tip de HTA există o alterare a relaţiei presiune-natriureză; aceasta poate avea loc la nivelul a 3 sedii:

- **sediu preglomerular** - care poate fi alterat prin vasoconstricţie difuză a arteriolelor aferente (HTA esenţială) sau prin stenoza unei artere renale;
- **filtrarea glomerulară** - care poate fi alterată în diferite afecţiuni renale;
- **reabsorbţia tubulară de apă şi sare** - care este influenţată de catecolamine, angiotensină, vasopresină, factori atriali natriuretici, inhibitori Na/K ATP-azici.

În HTA esenţială şi în unele forme de HTA secundară, volumul extracelular şi DC sunt normale sau scăzute; creşterea RVP este cauza creşterii TA. Mecanismele care transformă o creştere iniţială a DC în RVP crescută fac parte din răspunsul autoreglator al organismului: creşterea volumului extracelular cu creşterea DC determină hiperperfuzia organelor periferice care, pentru a normaliza fluxul tisular, se transformă în vasoconstricţie; ca urmare, RVP creşte şi DC revine la normal datorită scăderii volumului extracelular prin creşterea diurezei. Menţinerea unei RVP crescute se datorează modificărilor structurale (în zile/ani) ale arhitecturii vasculare: creşterea raportului perete/lumen la nivelul arteriolelor datorită hipertrofiei + scăderea complianţei venoase.

HTA la bolnavii renali este determinată iniţial de supraîncărcarea hidrosalină şi creşterea DC şi este menţinută prin RVP crescută.

1. Excesul de apă şi sare

80% din uremicii hipertensivi au HTA volum-dependentă care poate fi controlată prin UF în HD, cu atingerea greutăţii corporale „uscate" ideale. Volumul plasmatic, volumul extracelular şi Na interschimbabil ale organismului sunt crescute. Creşterea volumului plasmatic este determinată de excreţia inadecvată de sare şi apă la nivelul rinichiului.

Creşterea RVP datorită excesului de apă şi sare apare la uremici prin mai multe **mecanisme:**

- **fenomenul de autoreglare**: creşterea volumului extracelular determină creşterea DC şi a presiunii de perfuzie, cu creşterea RVP. Anemia, care în mod normal determină, ca mecanism adaptativ, creşterea DC şi scăderea RVP, la uremici nu se însoţeşte de scăderea RVP;
- la nivelul arteriolelor periferice se produc **modificări morfologice** (hipertrofia mediei) şi funcţionale (creşterea reactivităţii la stimulii vasoconstrictori) ca răspuns la creşterile intermitente ale RVP; în timp, acestea împiedică vasodilataţia;
- **creşterea volumului extracelular** determină creşterea plasmatică a activităţii unui inhibitor al Na/K ATP-azei de la nivel renal (tubii renali) sau extrarenal (muşchii netezi din pereţii vaselor) prin eliberarea de oubaină sau izomeri de oubaină; aceasta determină, în final, creşterea concentraţiei intracelulare de Na; secundar, scade extruzia de Ca, cu creşterea concentraţiei intracelulare de Ca (prin schimb Na-Ca) şi, secundar, creşterea reactivităţii la stimulii contractili.

Serul uremicilor conţine cantităţi crescute de substanţe oubain-like; acestea sunt dializabile.

- **PTH crescut** din uremie creşte concentraţia intracelulară a Ca.

2. Hiperactivitatea sistemelor vasopresoare

- **Sistemul renină-angiotensină**

Pacienţii la care HTA nu poate fi controlată prin UF sunt hiperreninemici; HTA dispare după nefrectomie bilaterală. Administrarea de IEC controlează, de asemenea, HTA

la aceşti pacienţi; acelaşi efect apare, însă, şi la bolnavii cu renină serică scăzută, datorită blocării de către IEC a sistemului R-A tisular. Angiotensina tisulară poate exercita funcţii autocrine şi paracrine, stimulând vasoconstricţia prin activarea receptorilor din muşchii netezi vasculari sau prin creşterea eliberării de catecolamine în terminaţiile nervoase. Angiotensina acţionează şi ca factor de creştere, inducând hipertrofia peretelui vascular şi creşterea RVP.

● **Sistemul nervos simpatic**

Ca şi la neuremici, la hipertensivii uremici există o hiperactivitate a sistemului nervos simpatic; aceasta joacă rol important în menţinerea HTA; administrarea de debrisoquină determină scăderea TA şi a RVP.

La uremicii dializaţi, hiperactivitatea sistemului simpatic se poate datora mai multor **factori:**

- scăderea catabolizării, scăderea preluării la nivel neuronal sau creşterea eliberării catecolaminelor din nervii simpatici;
- rinichiul este un organ senzor care conţine nervi senzitivi aferenţi ce produc activare reflexă a sistemului nervos simpatic după expunerea la ischemie sau metaboliţi uremici;
- UF crescută cu scăderea volumului plasmatic şi balanţă sodică negativă determină creşterea nivelului seric al catecolaminelor;
- există rezistenţă periferică crescută la acţiunea catecolaminelor.

● **ADH şi factorii endoteliali**

ADH joacă rol în menţinerea homeostaziei TA la pacienţii cu nefrectomie bilaterală; este crescut la dializaţi, datorită osmolarităţii plasmatice crescute şi scade în timpul şedinţei de HD prin scăderea osmolarităţii plasmatice. Creşte şi în timpul episoadelor de hTA din cursul HD.

Endoteliul joacă rol în reglarea tonusului vascular; în prezenţa unor stimuli vasoconstrictori, celulele endoteliale răspund prin eliberarea de oxid nitric (NO) cu efect vasodilatator (NO este produs din L-arginină care, sub acţiunea NO-sintetazei, trece în citrulină şi NO). În sângele uremicilor se acumulează o substanţă - dimetil arginină asimetrică (DMAS) - datorită scăderii excreţiei renale; această substanţă inhibă sinteza NO. Celulele endoteliale produc şi endotelină, substanţă puternic vasoconstrictoare.

3. Componenta pulsatilă a TA la uremicii dializaţi

Componenta pulsatilă a presiunii arteriale (**presiunea pulsului** - PP) constă din oscilaţiile în jurul TA medii şi este determinată de interacţiunea dintre unda pulsatilă generată de contracţia cardiacă şi una sau mai multe din undele reflectate la nivelul sistemului arterial. Contracţia ventriculară determină o undă care se propagă de-a lungul arborelui arterial cu o viteză de 5-15 m/sec (**viteza undei pulsului** - VUP). Pe măsură ce această undă se deplasează de la cord, o parte din energie se reflectă înapoi la diferite sedii ale arborelui arterial, formând aşa numita „contrapulsaţie". Undele reflectate sunt determinate de modificarea caracterului vaselor prin care trec undele şi sunt generate ori de câte ori există o discontinuitate a calibrului sau distensibilităţii vaselor (sediile principale se află la nivelul circulaţiei periferice, unde arterele mici se continuă cu arteriole cu rezistenţă vasculară mai mare).

O VUP crescută face ca unda reflectată să se întoarcă în aortă chiar în timpul aceleiaşi sistole, unindu-se cu unda care vine de la nivelul cordului, crescând presiunea sistolică şi presiunea pulsului. Când VUP este redusă, unda reflectată se întoarce în aortă în timpul diastolei.

O componentă pulsatilă crescută a presiunii arteriale determină o neconcordanţă de impedanţă între VS şi sistemul arterial sistemic, ducând la pierderi mai mari de energie pulsatilă, la creşterea presiunii sistolice şi a muncii cordului, creşterea consumului de oxigen la nivel miocardic, afectarea ejecţiei VS, hipertrofie ventriculară şi scăderea presiunii diastolice medii, deci compromiterea fluxului sanguin coronarian.

Uremicii au o frecvenţă crescută a HTA sistolice, chiar în prezenţa unei TA medii normale; HTA sistolică se menţine şi după iniţierea dializei. Spre deosebire de HTA sistolo-diastolică - care are tendinţa de regresie după mai mulţi ani de dializă - HTA sistolică se accentuează. Factorul principal de creştere a TA sistolice şi a presiunii pulsului în uremie este creşterea rigidităţii arterelor, cu creşterea VUP; aceasta este mai pronunţată în aortă decât în arterele periferice. Factorul implicat în creşterea rigidităţii arterelor este excesul de Na. Dializa nu îmbunătăţeşte complianţa arterelor mari datorită creşterii calciului ionizat în timpul HD şi efectului hipercalcemiei asupra tonusului vascular.

Alături de creşterea presiunii pulsului şi a presiunii sistolice, creşterea rigidităţii arteriale şi a VUP din uremie determină modificarea timpului de reflectare a undelor în aortă şi arterele centrale; are loc egalizarea presiunii din aortă şi arterele periferice, cu creştere anormală a stress-ului telesistolic în ventriculul stâng şi HVS independentă de valoarea măsurată a TA în arterele periferice. Timpul în care undele reflectate tranzitează aorta până la nivelul arterelor periferice şi înapoi nu depinde de VUP, ci de distanţa de la sediile de reflectare la cord. La copiii uremici şi adulţii cu IRC din copilărie, datorită înălţimii mici, greutăţii corporale scăzute, malnutriţiei se poate vorbi de o scădere a arborelui arterial, ceea ce determină o reîntoarcere precoce a undelor reflectate cu creşterea presiunii sistolice.

B. HTA ASOCIATĂ TERAPIEI CU ERITROPOIETINĂ (EPO)

Terapia cu EPO determină HTA de novo la 30-50% din dializaţii anterior normotensivi sau creşte valorile TA la bolnavii anterior hipertensivi.

În timpul tratamentului cu EPO, DC scade. RVP creşte paralel cu creşterea nivelului hemoglobinei. Scăderea DC se datorează fie scăderii volumului bătaie, fie scăderii alurii ventriculare, fie ambelor. Creşterea masei eritrocitare este compensată de scăderea volumului plasmatic, astfel că volumul sanguin total nu se modifică. Ca urmare, factorul principal responsabil de creşterea TA este creşterea RVP. Vâscozitatea sanguină creşte paralel cu creşterea hematocritului şi creşte RVP.

Al doilea mecanism responsabil de creşterea RVP în timpul terapiei cu EPO este faptul că, prin corecţia anemiei, dispare vasodilataţia hipoxică compensatorie.

EPO induce HTA şi în absenţa creşterii hematocritului, prin stimularea eliberării de endotelină la nivelul celulelor endoteliale care au receptori pentru EPO; EPO are efect mitogen şi chemotactic pe celulele endoteliale, determinând hipertrofie vasculară şi, secundar, alterarea sintezei de oxid nitric.

C. TRATAMENTUL HTA LA HEMODIALIZAŢII CRONIC

Menţinerea TA la valori < 140/90 mmHg este scopul principal al tratamentului, pentru a preveni sau îmbunătăţi afectarea organelor ţintă (ATS, HVS). Tratamentul HTA urmează aceleaşi trepte ca şi la neuremici, cu modificarea dozelor în funcţie de gradul alterării funcţiei renale şi de eliminarea prin HD.

Medicament	Eliminare	T1/2 N/IRC	Legare de proteine (%)	în HD	Doze suplimentare	Observaţii
● **Diuretice**						
- Tiazide/ Clortalidonă	R			se evită		
- Spironolactonă	R			se evită		risc de H-Kmie
- Triamteren	H(R)			se evită		se acumulează în uremie
- Amilorid	R			se evită		
- Acetazolamidă	R			se evită		creşte acidoza
- Furosemid	R(H)			util doar în doze f. mari	Nu	ototoxicitate şi pot creşte toxicit. aminoglicozidelor
- Bumetanid	R(H)			doze f. mari	?	
- Acid etacrinic	H(R)			se evită		
● **Beta blocante**						
- Acebutolol	H(R)	8-9/7	10-20	20-50% din doza N	Nu	se acumulează metab. activi
- Atenolol	R	6-9/15-35	< 5	25-50 mg după HD	Da	dializabil
- Labetalol	H	3-8/3-8	50	nemodificată	Nu	
- Metoprolol	H	3-4/3-4	10	nemodificată	Nu	
- Nadolol	R	14-17/ 36	20-30	50% din doza N	Da	dializabil
- Pindolol	H(R)	3-4/3-4	40-55	nemodificată	Nu	
- Propranolol	H	3,5-6/2,3	90-96	nemodificată	Nu	- acumularea de metaboliţi activi;
- Sotalol	R	5-8/40-50	<10	30% din doza N	Da	- antiaritmic clasa a 3-a

- Tertatolol	R	3/?	95	nemodificată	Nu	- acumulare de metaboliţi activi
- Timolol	H	3-4/4	10	nemodificată	Nu	- acumulare de metaboliţi inactivi
● Blocante adrenergice						
Centrale						
- metil-Dopa	R(H)	1.4-5.8/3-16	<20	interval de adm. a dozei: 12 - 24 ore	Da	- acumulare de metaboliţi activi - risc de hTA
- Clonidină	R	6-23/39-42	20-30	50 % din doza N	Nu	- risc de rebound hipertensiv
Periferice						
- Prazosin	H(R)	2-3/?	>90	nemodificată	Nu	- efect de primă doză - IRC scade fracţia legată de proteine
- Urapidil	H(R)	3/?	80	nemodificată	Nu	- acumulare de metaboliţi inactivi
● IEC						
Anemie: reacţii anafilactoide						
- Benazepril	R(H)	3/12	95	50 % din doza N	Nu	- Benazeprilatul nu se epurează renal
- Captopril	R	2-3/20-30	25-30	25-50 % din doza N	Da	- acumulare de metaboliţi activi
- Cilazapril	R(H)	3-60/>60	25-30	25 % din doza N	Da	
- Enalapril	R(H)	7/35	50-60	50 % din doza N	Da	- acumulare mare de drog
- Fosinopril	R şi H	4/20	>95	nemodificată	Nu	- 50% se elimină hepatic
- Lisinopril	R	5-7/>5	10	25 % din doza N	Da	
- Perindopril	R(H)	5/27	20	25-50 % din doza N	Da	
- Quinapril	R(H)	2/17,5	97	25-50 % din doza N	Nu	
- Ramipril	R(H)	5/15	60	50 % din doza N	?	
- Trandolapril	R(H)	16-24/?	>80	50 % din doza N	?	
● Blocante de calciu						
- Amlodipină	H	45/45	97	nemodificată	Nu	
- Diltiazem	H	2-8/2-8	80-86	nemodificată	Nu	- risc de tulburări de conducere
- Felodipină	H	20-25/?	97	nemodificată	Nu	
- Isradipină	H	2-8/8,5-14	95	doza minimă disponibilă	?	
- Lacidipină	H					
- Nicardipină	H	1/1	95-98	nemodificată	Nu	
- Nifedipină	H	4-5,5/4-5,5	92-98	nemodificată	Nu	
- Nitrendipină	H	12/12	98	nemodificată	Nu	
- Verapamil	H	3-7/2,4-4	85-95		Nu	- efect inotrop (-)
● Vasodilatatoare						
- Diazoxid	R(H)	17-31/20-53	90	nemodificat	Da	- PEV lentă pentru a evita hTA;
- Hidralazina	H(NR)	7-4,5/7-16	87	interval de dozare prelungit: 12-24 ore	Nu	- induce sindrom lupus-like; - activitate prelungită la acetilatori lenţi;
- Minoxidil	H	2,8-4,2/3-4	0	nemodificată	Da	- acumulare de metaboliţi activi;

- Nitroprusiat	NR	<10min	0	în funcţie de TA	Da	- acumulare de tiocianat: necesită monitorizarea nivelului pentru a-l menţine <10mg/dl; - tiocianatul este dializabil

● Primele trepte constau în limitarea aportului de sare şi fluide din dietă, controlul volumului extracelular prin UF şi atingerea greutăţii „uscate". Atingerea greutăţii „uscate" trebuie efectuată gradat într-o perioadă de 2-3 luni, prin HD blânde care permit un mai bun control al balanţei Na. Controlul TA este mai bun la bolnavii pe CAPD datorită UF lente, continue. La unii hipertensivi, procedura HD/UF convenţională este prost tolerată, fiind necesare UF izolată sau proceduri secvenţiale de UF şi dializă (cu disocierea modificărilor volumului plasmatic şi a osmolarităţii plasmatice).

● Diureticele trebuie administrate cu prudenţă întrucât dozele mari care sunt necesare pentru a creşte diureza au riscul ototoxicităţii. Pot fi folosite numai diureticele de ansă, cu excepţia acidului etacrinic, care are cel mai pronunţat efect ototoxic.

● Atingerea şi menţinerea greutăţii „uscate" ideale permite normalizarea TA la 80% din dializaţi. La ceilalţi se indică antihipertensive. Se începe cu monoterapie, cu unul din medicamentele de primă linie (blocante de calciu, beta blocante sau IEC), apoi se trece la terapie dublă, asociind unul din medicamentele de mai sus cu medicamente de a 2-a linie: simpatolitice centrale sau vasodilatatoare.

1. Blocantele de calciu

Blochează canalele de calciu din miocard şi din celulele musculare netede vasculare. Verapamilul şi diltiazemul au efecte mai mari cronotrope, inotrope şi dromotrope şi acţiune mai mare pe miocard decât pe vasele periferice. Dihidropiridinele au efect mai mare vasodilatator periferic decât cardiac. Toate blocantele de calciu nu-şi modifică metabolismul în IRC, nu se elimină prin HD şi nu necesită ajustarea dozelor.

2. Beta blocantele

Au efect antiaritmic şi antianginos; scad eliberarea reninei; modulează activitatea adrenergică centrală. Pot fi clasificate în funcţie de hidro- sau liposolubilitate, activitate simpatomimetică intrinsecă, cardioselectivitate sau efecte aditive vasodilatatoare directe (dilevalol). Beta blocantele hidrosolubile (nadolol, atenolol) se elimină nemodificate la nivel renal, necesită scăderea dozei în IRC. Betablocantele liposolubile se metabolizează la nivel hepatic în metaboliţi hidrosolubili şi necesită, de asemenea, reducerea dozelor în IRC. Toate betablocantele scad VUP şi cresc complianţa arterelor mari.

3. IEC

Blochează generarea de angiotensină II şi degradarea bradikininei. Dozele trebuie reduse în uremie cu 25-50%, cu creşterea intervalului dintre prize. IEC cresc complianţa aortică şi a arterelor mari indiferent de valorile TA. Au efecte mai bune la uremicii cu insuficienţă cardiacă.

4. Simpatolitice centrale: alfa metil dopa şi clonidina

Doza de clonidină trebuie redusă; pentru alfa-metil-dopa trebuie crescut intervalul dintre doze şi este necesară administrarea unei doze suplimentare la sfârşitul şedinţei de HD. Ambele sunt droguri de a 2-a linie datorită multiplelor efecte secundare şi a hTA intradialitice frecvente.

5. Alfa blocante

Prazosinul este alfa 1 blocant; nu necesită ajustarea dozelor în IRC; nu are efecte pe metabolismul lipidic. Labetalolul, alfa şi beta blocant, este eficient în crizele hipertensive din timpul HD.

6. Vasodilatatoare: hidralazine, minoxidil, diazoxid, nitroprusiat

Produc stimulare reflexă a activităţii simpatice şi trebuie asociate cu substanţe simpatolitice. Nu au efect asupra HVS. Pacienţii trataţi cu minoxidil prezintă risc crescut de pericardită lichidiană. Sunt droguri de a 2-a linie, la bolnavii cu HTA rezistentă sau în urgenţele hipertensive.

7. În cazurile cu HTA rezistentă la tratament sau malignă se indică **nefrectomie bilaterală**.

D. INSTABILITATEA VASCULARĂ ŞI HIPOTENSIUNEA INTRADIALITICĂ

Hipotensiunea intradialitică (nelegată de terapia antihipertensivă) este complicaţia cea mai frecventă a HD. **Cauzele principale** ale hTA intradialitice sunt: hipovolemia cu scăderea presiunii de perfuzie şi a DC şi/sau defecte în reglarea tonusului vascular. Toleranţa mai bună a UF izolate (care scade şi ea volumul extracelular) indică faptul că procedura dialitică poate produce hTA prin acţiunea vasodilatatoare a dializatului sau a membranei dializorului.

1. Modificările volumului sanguin în timpul şedinţei de HD sunt determinate de raportul dintre rata UF şi rata reumplerii vasculare din interstiţiu. Reumplerea depinde, conform legii Starling, de echilibrul dintre presiunea oncotică şi cea hidrostatică; presiunea hidrostatică este determinată, la rândul ei, de presiunea sistemică arterială şi raportul dintre rezistenţa pre şi postcapilară. UF din cadrul HD duce la scăderea presiunii hidrostatice şi creşterea presiunii oncotice, provocând trecerea lichidelor în vas din interstiţiu (care în stările de hiperhidratare are volume şi presiuni crescute). Scăderea presiunii hidrostatice capilare este consecinţa vasoconstricţiei arteriolare precapilare şi scăderii presiunii venoase postcapilare.

La dializaţi, fenomenul normal de reumplere a vaselor din interstiţiu poate fi dereglat de:

- o rată crescută de UF, care scade prea repede volumul plasmatic;
- acetatul are efect vasodilatator direct, scăzând vasoconstricţia arteriolară precapilară şi crescând astfel presiunea hidrostatică capilară care se opune reumplerii;
- scăderea rapidă a osmolarităţii plasmei în timpul HD duce la fuga lichidelor din interstiţiu în compartimentul intracelular, scăzând astfel presiunea hidrostatică interstiţială;
- când se subestimează greutatea uscată, stabilindu-se o UF prea mare, se produce scăderea rapidă a volumului plasmatic.

O mai bună **stabilitate hemodinamică** în timpul HD poate fi realizată prin:

- folosirea de bicarbonat în locul acetatului;
- HD cu UF blândă, de durată mai lungă;
- menţinerea unei osmolarităţi plasmatice constante prin modificarea concentraţiei Na în soluţia de dializă (Na crescut) sau prin efectuarea de UF secvenţială sau izolată;
- stabilirea corectă a greutăţii „uscate" şi monitorizarea constantă a ei.

Consecinţele hipovolemiei asupra presiunii de umplere vasculară depind de complianţa sistemului venos; dacă aceasta este scăzută, se alterează relaţia volum/presiune şi creşte raportul rezistenţă postcapilară/precapilară, ceea ce scade rata de umplere vasculară. La uremicii dializaţi, **complianţa venoasă** este scăzută datorită alterărilor structurale ale peretelui venos. **Hipovolemia** induce, în mod normal, venoconstricţie şi scăderea complianţei venoase, cu rezistenţă la întoarcerea venoasă, ceea ce deviază sângele către circulaţia cardiopulmonară, menţinându-se astfel presiunea de umplere cardiacă. **Acetatul din soluţia de dializă**, prin efectul său direct veno- şi arteriolodilatator, scade întoarcerea venoasă. În cazul unui ventricul stâng hipertrofiat şi cu complianţă redusă, o scădere chiar mică a întoarcerii venoase duce la scăderea presiunii de umplere şi a volumului bătaie. La normali, scăderea presiunii de umplere cardiace determină, ca mecanism compensator, stimulare simpatică (prin intermediul mecanoreceptorilor) cu creşterea alurii ventriculare şi vasoconstricţie arterială. La uremici există o disfuncţie autonomă a sistemului simpatic (cu răspuns anormal la manevra Valsalva) şi secreţie insuficientă de catecolamine.

Pe lângă acetatul din soluţia de dializă, o serie de alte mecanisme sunt responsabile de creşterea insuficientă a RVP:

- încălzirea sângelui în dializă determină venodilataţie periferică, cu creşterea fluxului sanguin cutanat şi scăderea perfuziei în zonele vitale. O HD cu temperatură scăzută scade frecvenţa episoadelor de hTA intradialitică şi creşte toleranţa bolnavului la UF. Avantajele folosirii unei temperaturi scăzute sunt: creşterea vasoconstricţiei periferice, îmbunătăţirea contractilităţii miocardice, creşterea eliberării de catecolamine;
- consumarea unei mese în timpul şedinţei de HD determină vasodilataţie splahnică cu redistribuţia DC către circulaţia mezenterică şi hepatică, producând sechestrarea sângelui în teritoriul splahnic, creşterea DC şi scăderea RVP. Cofeina atenuează hTA postprandială.

2. Hipovolemia nu este singurul mecanism al hTA intradialitice, putând apare şi **hTA izovolemică mediată de IL-1 şi factorul de necroză tumorală**, citokine care sunt cronic crescute în sângele dializaţilor şi cresc şi mai mult în timpul şedinţei de HD prin activarea monocitelor/macrofagelor la contactul cu membrana de dializă, datorită acetatului sau endotoxinelor din soluţia de dializă. Acţiunea vasodilatatoare a acestor citokine este mediată de acumularea de ARNm NO sintetază, cu creşterea cantităţii de NO în celulele musculare netede vasculare.

XVII. NUTRIŢIA HEMODIALIZAŢILOR CRONIC

Malnutriţia creşte mortalitatea şi morbiditatea hemodializaţilor cronic; stabilirea necesităţilor nutritive, controlul statusului nutritiv şi diagnosticarea precoce a malnutriţiei sunt deosebit de importante.

A. CAUZELE MALNUTRIŢIEI PROTEINCALORICE

Aportul nutritiv este adesea insuficient datorită anorexiei, care poate fi determinată de o serie de factori: toxinele uremice, tulburări gastrointestinale (ulcer peptic, gastrită sau esofagită), medicamente neplăcute bolnavului (chelatori de fosfaţi, suplimente de calciu), boli acute sau cronice supraadăugate (DZ, vasculite etc), dezechilibre psihice/emoţionale (singurătate, depresie, sărăcie).

Înainte de iniţierea HD, uremicilor li se prescrie de rutină o dietă hipoproteică şi cu cantitate mică de fosfaţi; aceste diete sunt adesea şi hipocalorice, epuizând rezervele nutriţionale încă dinaintea intrării în HD. După începerea HD, mulţi pacienţi continuă dieta deficitară proteic şi energetic.

- HD în sine este o manevră catabolică datorită capacităţii membranelor dialitice de a stimula eliberarea de citokine, cum ar fi IL-1, care stimulează catabolizarea proteinelor din muşchi.
- În timpul şedinţei de HD se pot pierde o serie de substanţe nutritive. După o şedinţă de HD cu membrane de cuprophan se pierd 4-9 g de aminoacizi liberi dacă bolnavul posteşte sau 8-10 g dacă ia o gustare; de asemenea se pierd circa 2-3 g peptide per HD. În HD cu flux crescut se pierd 8+/- 2,8 g aminoacizi per HD. În timpul unei HD cu dializat fără glucoză, 20-30 g glucoză se pierd în dializat; dacă dializatul conţine 180 mg glucoză/dl, există un transfer de glucoză către sânge de 10-30 g la fiecare HD. Reutilizarea dializoarelor face ca pierderile de proteine la nivelul membranei, destul de mici la o singură utilizare, să crească până la 17 g/HD după a 20-a - a 24-a utilizare; pierderile de proteine sunt nesemnificative până la a 10-a utilizare a dializorului.
- **Deficitul în vitamine hidrosolubile** poate apărea datorită aportului deficitar, pierderilor în dializat, scăderii sintezei sau prezenţei în sânge de inhibitori ai activităţii vitaminelor; la nivelul dializoarelor cu flux crescut, pierderile de vitamine sunt mai mari decât în dializoarele convenţionale.
- O serie de **tulburări endocrine şi metabolice** contribuie la malnutriţia uremicilor; în IRC există rezistenţă crescută la acţiunea hormonilor anabolici (insulină, STH, factorul de creştere insulin-like), iar nivelul seric al unor hormoni catabolici (glucagon, PTH) este crescut. 25(OH)colecalciferol, care creşte sinteza proteinelor musculare, este scăzut. Acidoza metabolică stimulează catabolismul proteic.

B. DIAGNOSTICUL MALNUTRIŢIEI

1. Stabilirea aportului nutritiv se poate face prin istoric al aportului dietetic (orar, cantitate, complianţă, aport de vitamine, proteine) şi, mai exact, prin estimarea producţiei de uree, care poate fi calculată după formula:

U= uree urinară (g/zi) + uree în dializat (g/zi) + variaţiile ureei în organism (g/zi), unde

variaţia ureei = (uree $sg._f$ - uree $sg._i$)(g/l/zi) x G corporală$_i$ (kg) x 0,60 l/kg + (G_f - G_i)(kg) x uree $sg._f$(g/l) x 1,0l/kg,

în care i şi f sunt valorile iniţiale şi finale pentru perioada măsurătorilor; 0,60 este fracţia din G corporală reprezentată de apa totală a organismului şi 1,01 este volumul de distribuţie al ureei în greutatea pierdută sau câştigată.

2. Markeri chimici ai malnutriției

- scăderea colesterolului seric sub 150 mg/dl;
- scăderea albuminei serice;
- scăderea transferinei serice < 2000 mg/l (are T1/2 mai mic decât albumina, fiind un marker mai sensibil decât albumina al stadiilor precoce ale malnutriţiei; dezavantaje: este influenţată de matabolismul Fe, infecţii, boli inflamatorii acute);
- scăderea prealbuminei serice < 0,3 g/l;
- scăderea 3-metilhistidinei reflectă scăderea ratei de degradare a proteinelor musculare (3-metilhistidina este produsul final al catabolizării aminoacizilor din proteinele miofibrilare care nu pot fi reutilizaţi pentru sinteza proteică).

3. Măsurători antropometrice

- scăderea greutăţii corporale (se utilizează greutatea uscată);
- indexul de masă corporală (greutate/suprafaţă corporală) estimează grăsimea totală a organismului; normal: bărbaţi 20-25 kg/m^2, femei 19-24 kg/m^2; scăderea sub 20 kg/m^2, respectiv sub 15 kg/m^2 este marker de malnutriţie;
- compararea greutăţii reale a bolnavului cu greutatea standard pentru persoane normale de aceeaşi vârstă şi înălţime;
- grosimea pliului cutanat se corelează cu grăsimea totală a organismului; se măsoară în minim 3 zone (de obicei biceps, triceps, subcapsular, peretele lateral toracic); dă valori false în prezenţa edemului;
- circumferinţa braţului măsurată la 1/2 braţului mâinii nondominante sau a braţului fără fistulă.

4. Măsurători ce reflectă compoziția organismului - impedanţa bioelectrică dă o corelaţie pozitivă între rezistenţa electrică a organismului şi masa grăsoasă şi o corelaţie negativă între apa totală a organismului şi masa nongrăsoasă.

C. NECESARUL NUTRIȚIONAL AL HEMODIALIZAȚILOR CRONICI

1. Necesarul energetic este egal cu al adultului normal, adică aproximativ **35-38 kcal/kg/zi**; bolnavii > 60 ani au necesităţi energetice mai mici: 30 kcal/kg/zi; la obezi aportul trebuie redus sub 35 kcal/kg/zi.

La hemodializaţii cu malnutriţie la care aportul energetic prin dietă este insuficient, se pot administra suplimente în timpul HD parenteral sau pe tub nazogastric; o alternativă este şi adăugarea de glucoză în dializat (10 mmol glucoză la 1 litru de dializat eliberează 100-120 kcal pe şedinţa de HD).

2. Necesarul de proteine este minim **1 g/kg/zi**, optim 1,2 g/kg/zi, din care cel puţin jumătate să fie de valoare biologică mare (carne, ouă, peşte). La bolnavii cu aport proteic necorespunzător, în timpul HD se pot adăuga lichide (per os) bogate în proteine şi aport energetic; administrarea a 200-250 ml din astfel de formule poate creşte aportul de proteine cu 0,25 g/kg/zi şi cel energetic cu 3-4 kcal/kg/zi. O alternativă constă în administrarea p.o. de aminoacizi în timpul sau între HD: tablete a 5-10 grame aminoacizi esenţiali; administrarea de aminoacizi esenţiali scade necesarul de proteine care sunt bogate în fosfaţi şi, deci scade HPTH secundar.

3. Aportul de lipide trebuie să asigure **30-40%** din necesarul de calorii, cu o raţie de acizi graşi polinesaturaţi/saturaţi de 1; aportul de colesterol < 300 mg/zi.

4. Aportul de apă trebuie să fie egal cu diureza + maxim 500 ml pentru a acoperi pierderile insensibile. Aportul de **sodiu** variază în funcţie de pacient; reducerea Na (1000-1500 mg/zi) se face la oligurici, hipertensivi, pacienţii cu insuficienţă cardiacă, bolnavii cu retenţie lichidiană mare interdialitică.

5. Aportul de potasiu trebuie redus la **40-70 mEq/zi**.

6. Necesarul zilnic de magneziu: **200-300 mg/zi.** O dietă cu 40 g proteine conţine circa 100-300 mg Mg.

7. Dieta dializaţilor trebuie să conţină **8-10 mg fosfor/zi şi 1400-1600 mg calciu/zi**. În general, o dietă, cu cât este mai bogată în proteine, cu atât conţine mai mulţi fosfaţi; de aceea, hiperfosfatemia este dificil de evitat numai prin manevre dietetice şi este adesea necesară administrarea de chelatori de fosfaţi.

8. Vitaminele hidrosolubile sunt deficiente la hemodializaţi. Dieta trebuie suplimentată cu următoarele cantităţi:

- vitamina B_1 (tiamină) - 1,5 mg/zi;
- riboflavină - 1,8 mg/zi;
- acid pantotenic - 5 mg/zi;
- vitamina B_6 (piridoxină) - 10 mg/zi;
- vitamina B_{12} - 3 μg/zi;
- vitamina C - 60 mg/zi;
- acid folic - 1 mg/zi;
- vitamina E - 15 UI/zi.

9. Vitamine liposolubile

Vitamina A se găseşte în cantităţi crescute la hemodializaţii cronici, cu efect toxic osos; nu necesită suplimentare. Deficienţa de vitamina K apare rar, de obicei după administrarea perioade mari de antibiotice care distrug flora bacteriană intestinală. Suplimentarea cu vitamina D este tratată în capitolul osteodistrofia renală.

10. Deficienţa unor microelemente

● **deficienţa de fier** apare prin pierderi oculte gastrointestinale, recoltări repetate pentru analize, sechestrarea de sânge în dializor, legarea fierului în membrana dializorului; în plus, terapia cu EPO reduce rapid depozitele de fier prin creşterea eritropoiezei. Suplimentarea cu fier este necesară la toţi hemodializaţii cărora li se administrează EPO. Înainte de începerea terapiei cu EPO, se administrează sulfat feros 300 mg de 3 ori/zi, după mese pentru a evita discomfortul gastric sau fumarat/gluconat/lactat feros, care sunt mai bine tolerate. La bolnavii cu deficienţe mari de fier este necesară administrare i.v. sau i.m.;

● **deficienţa de zinc,** care provoacă disgeuzie şi impotenţă la bărbaţi, necesită suplimentarea cu 15 mg/zi.

D. NUTRIŢIA PARENTERALĂ INTRADIALITICĂ LA HEMODIALIZAŢII CU MALNUTRIŢIE (NPID)

Se aplică hemodializaţilor care nu răspund la suplimentarea dietei cu preparate orale.

● **Indicaţiile NPID**

- aport proteic şi/sau energetic insuficient cu malnutriţie;
- scădere ponderală progresivă;
- albumină serică < 3,4 g/dl;
- prealbumină serică < 300 mg/l;
- imposibilitatea corectării malnutriţiei prin suplimente orale.

Soluţiile pentru NPID aduc 15-20 kcal/kg şi 0,5-1 g proteine/kg/dializă.

● **Regimul standard** constă în 250 ml glucoză 50%, 500 ml aminoacizi soluţie 8,25% (cu raport aminoacizi esenţiali/neesenţiali de 1/1) şi 250 ml emulsie de lipide 20%; acest supliment trebuie adăugat la dieta zilnică a bolnavilor malnutriţi, care este de obicei 20-27 kcal/kg/zi şi 0,8-1 g proteine/kg/zi. Administrarea acestor soluţii trebuie efectuată în minim 4 ore pentru a reduce riscul hiperglicemiei sau al hipertrigliceridemiei. Administrarea NPID determină creşterea albuminei, a creatininei şi prealbuminei în ser, creşterea apetitului şi, pe termen lung, scăderea mortalităţii şi morbidităţii pacienţilor malnutriţi.

● **Efecte secundare**

- administrarea i.v. de glucoză, cu secreţie concomitentă de insulină, poate duce la hipoglicemie reactivă;
- hipofosfatemie după infuzie de glucoză şi secreţie de insulină;
- tulburări ale funcţiei hepatice datorită supradozării de glucoză sau anomaliilor metabolismului lipidic.

Bibliografie

- *Brancaccio D, Cozzolino M, Gallieni M: Dialysis amyloidosis: clinical aspects and therapeutic approach. Nephrology Dialysis Transplantation, vol11, suppl.3, 1996*

- *Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, WB Saunders, Philadelphia, 1996*
- *Cameron JS, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford, 1992*
- *Ciocâlteu Al: Insuficienţa renală cronică, editura ICTCM, 1994*
- *Ciocâlteu Al, Costică Ioan I, Matei I: Actualităţi în osteodistrofia renală. Infomedica nr1(22), 1996*
- *Ciocâlteu Al, Dina I, Dumenică D, Rădulescu D, Vlad C: Gallbladder hypokinesia and gastric normal emptying of liquids in uremic patients. Comunicare la al XIII-lea Congres internaţional de nefrologie, Madrid, iulie 1995*
- *Ciocâlteu Al, Mălinescu D, Georgescu D: Performanţa cardiacă la bolnavii cu insuficienţă renală cronică în hemodializă cronică - studiu ecocardiografic. Comunicare la al V-lea Congres naţional de carddiologie, Bucureşti, oct. 1994*
- *Ciocâlteu Al, Mălinescu D, Georgescu D: Pericardita în insuficienţa renală cronică- evoluţie în hemodializa cronică. Comunicare la al V-lea Congres de cardiologie, Bucureşti, 1994*
- *Ciocâlteu Al, Mănescu M, Rădulescu D: Eritropoietina - terapia ideală a anemiei din insuficienţa renală cronică. Infomedica 6(18), 1995*
- *Ciocâlteu Al, Rădulescu D, Dina I, Dumenică D: Reflux oesophagitis in uremic patients. Comunicare la al XIII-lea Congres internaţional de nefrologie, Madrid, iulie 1995*
- *Colţan G, Neamţu A, Streinu C Cercel A, Ciocâlteu Al, State D, Iosipenco M, Badea D: Prevalence of hepatitis B, C and human immunodeficiency virus markers in hemodialysed patients from Romania. Comunicare la Congresul internaţional de boli infecţioase, Montreal, 1996*
- *Dahlberg P, Yutuc W, Necomver K: Subclavian hemodialysis catheter infections. Am J Kidney Dis 5, 1986*
- *Daul AE, Wang XL, Michel MC, Brodde OE: Arterial hypotension in chronic hemodialysed patients. Kidney Int 32, 1987*
- *Davison AM: Dialysis, transplantation and pregnancy. Am J Kidney Dis 2, 1991*
- *Edelman CM: Pediatric Kidney Disease, ed2, Little, Brown and Company, Boston, 1992*
- *Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994*
- *Hakim RM, Breillatt J, Lazarus JM, Port FK: Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. N Engl J Med 311, 1984*
- *Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM: Replacement of renal function by dialysis, Kluwer Academic Publisher, London, 1996*
- *Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby - Year Book, 1995*
- *Khanna R: Dialysis considerations for diabetic patients. Kidney Int. 43, 1993*
- *Kopple JD, Swenseid ME: Vitamin nutrition in patients undergoing maintance hemodialysis. Kidney Int 7, 1975*
- *Maher FJ: Replacement of renal function by dialysis, ed3, 1989*
- *Massry S, Glassock R: Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995*
- *Nissenson AR: Dialysis therapy in the elderly patient. Kidney Int 43, 1993*
- *Onishi S, Andress DL, Maloney NA: Beta-2 Microglobulin deposition in bone in chronic renal failure. Kidney Int. 39, 1991*
- *Parfrey PS, Hargett JD: Cardiac Dysfunction in Chronic Uremia, Kluwer Academic Publishers, 1992*
- *Parnes EL, Shapiro WB: Anaphylactoid reactions in hemodialysis patients treated with the AN69 dialyzer. Kidney Int 40, 1991*
- *Rault R, Silver M: Severe reactions during hemodialysis. Am J Kidney Dis 128, 1985*
- *Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, segre G: The aplastic form of renal osteodystrophy. Nephrology Dialysis Transplantation vol 11, suppl.3, 1996*
- *Therapy of Renal Diseases and Related Disorders, edited by Suki and Massry, second edition, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1993*
- *Winchester JF, Ash SR: Hemoperfusion for uremia: past, present, and future. Kidney Int 28, 1985*
- *Wingard RL, Lee WO, Hakim RM: Extracorporeal treatment of familial hypercholesterolemia with monoclonal antibodies to low density lipoprotein. Am J Kidney Dis 18, 1991*

capitolul 18

DIALIZA PERITONEALĂ

Alexandru Ciocâlteu, Corneliu Dragomirescu, Vicenţiu Pento, Cristiana David

I. FIZIOLOGIA DIALIZEI PERITONEALE

Schimburile au loc, prin intermediul membranei peritoneale, între sângele capilarelor din interstiţiul peritoneului şi soluţia de dializă infuzată. Capacitatea acestui tip de dializă de a îndepărta diverşii solviţi. în comparaţie cu performanţele rinichiului normal, este următoarea:

	Rinichi sănătoşi	CAPD
Îndepărtarea apei (l/zi)	2	2
Îndepărtarea sodiului (mEq/zi)	100 - 150	100 - 150
Îndepărtarea potasiului (mEq/zi)	50	30 + eliminare fecală
Îndepărtarea fosfaţilor	800 - 1000	300
Ureea (litri/săptămână)	750	70
Vitamina B_{12} (litri/săptămână)	1200	40
Inulină (litri/săptămână)	1200	30
Beta2microglobulina (mg/săptămână)	1000	250
pH	7,4	7,35 - 7,4

A. BAZELE ANATOMICE ALE DIALIZEI PERITONEALE (DP)

1. Peritoneul este o structură continuă, măsurând în suprafaţă 1,2 - 2 m^2; reprezintă o membrană seroasă cu un strat unic de celule mezoteliale situate pe un suport de ţesut conjunctiv.

2. Celulele mezoteliale prezintă numeroase prelungiri citoplasmatice de 2-3 μ lungime, numite microvili; aceştia cresc suprafaţa peritoneală totală până la 40 m^2. În cursul procesului de dializă peritoneală, mezoteliul suferă transformări structurale:

- diminuarea densităţii microvililor;
- apariţia unor protuberanţe anormale pe suprafaţa sa;
- hiperplazia reticulului endoplasmatic rugos;
- reduplicarea membranei bazale a mezoteliului şi a vaselor sanguine stromale.

3. Membrana bazală submezotelială - subţire, sprijină stratul de celule mezoteliale.

4. Interstiţiul - cu grosimea de 2-3 mm, este alcătuit din ţesut areolar compus dintr-o reţea de fibre de colagen într-o matrice moderat electronodensă. Fluidul care circulă la nivel interstiţial asigură transportul apei, electroliţilor, substantelor nutritive, oxigenului şi bioxidului de carbon.

5. Vascularizaţia:

- peritoneul visceral primeşte sânge din artera mezenterică superioară; sângele venos merge către circulaţia portală.

- peritoneul parietal se alimentează cu sânge din arterele intercostale, epigastrice şi lombare; drenajul venos este asigurat de sistemul cav.

Fluxul sanguin bazal la nivelul peritoneului este de aproximativ 70 ml/min, existând rezerve de vascularizaţie (capilare neperfuzate). Unele droguri vasodilatatoare pot fi utilizate pentru creşterea eficienţei acestui tip de dializă: PGE, PGA, tolazolin.

6. Drenajul limfatic al reţelei interstiţiale peritoneale este asigurat prin intermediul unor strome specializate, cu diametrul de 22 μ, localizate la nivelul peritoneului subdiafragmatic. Acestea sunt închise şi deschise prin mişcările respiratorii. Limfa trece în capilarele limfatice care drenează în limfaticele situate în structura musculară a diafragmului; de aici pornesc trunchiuri ce însoţesc vasele mamare către ganglionii mediastinali, pentru a returna apoi aproximativ 80% din drenajul limfatic circulaţiei venoase prin intermediul ductului limfatic drept. Fluxul limfatic este asigurat de contractilitatea vaselor şi presiunea negativă intratoracică; este singura cale de absorbţie a particulelor intraperitoneale inerte biologic, a coloizilor şi celulelor; asigură drenajul fluidului intraperitoneal în exces şi al proteinelor către circulaţia sistemică.

B. BAZELE FIZIOLOGICE ALE DIALIZEI PERITONEALE

Schimburile de apă şi solviţi între microcirculaţia peritoneului şi cavitatea peritoneală se desfăşoară prin intermediul membranei biologice reprezentate de peritoneu. Acesta acţionează ca o membrană semipermeabilă imperfectă: este permeabilă pentru apă şi substanţe cu greutate moleculară mică şi puţin permeabilă pentru solviţi cu moleculă mai mare. Schimburile transmembranare au loc datorită difuziunii, ultrafiltrării, selecţiei transmembranare. Pinocitoza şi transportul vezicular asigură trecerea membranară în cazul moleculelor voluminoase (exemplu - proteinele). Este o dializă cu clearance jos, o dializă la echilibru. Înnoind de 4 ori pe zi o ascită artificială, se poate menţine echilibrul apei, electroliţilor, ionilor H^+ şi se consemnează un nivel constant al ureei şi creatininei.

În comparaţie cu HD intermitentă - unde deşeurile retenţiei azotate variază brutal - CAPD (dializă peritoneală continuă ambulatorie) realizează o dializă la echilibru, cu un clearance slab, dar permanent, cu o concordanţă între epurarea şi producţia substanţelor de eliminat. Bolnavii în CAPD au echivalentul unei IRC cu un clearance al creatininei între 10-15 ml/min. Curbele de echilibrare între plasmă şi lichidul peritoneal arată că ureea şi potasiul sunt în echilibru după 4 ore de stază. Pentru creatinină, acid uric, fosfaţi raporturile de concentrare între lichidul peritoneal şi plasmă sunt de aproximativ 60%.

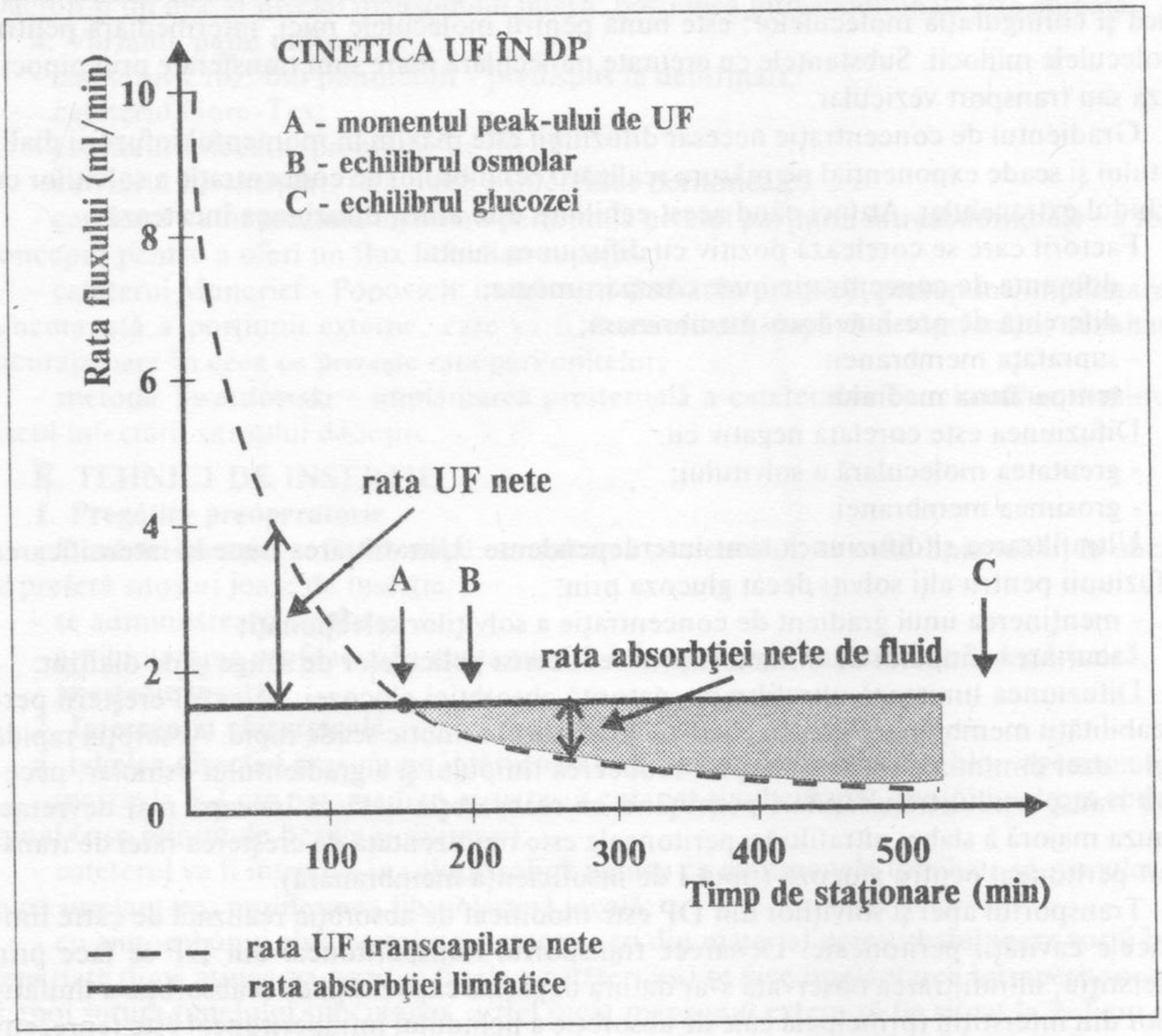
1. Ultrafiltrarea

CAPD, ca şi hemodializa, realizează epurarea sângelui şi extracţia hidrosalină.

Rata fluxului apei la nivelul peritoneului este egală cu produsul dintre aria suprafeţei sale - circa 17.000 cm^2-, coeficientul de permeabilitate pentru apă şi suma dintre gradientele transmembranare ale presiunilor osmotică şi hidrostatică. În DP, ultrafiltrarea este indusă osmotic, iar gradientul de presiune osmotică este dat de concentraţia glucozei din soluţia de dializă. Rata ultrafiltrării scade exponenţial cu reducerea concentraţiei de glucoză prin combinaţia dintre absorbţia transmembranară a glucozei şi diluarea ultrafiltratului. Injectându-se în peritoneu un lichid hiperosmotic (exemplu - concentraţie de glucoză: 45 g/l), după 4 ore de stază, 2 litri de „hiper" permit negativarea unui bilanţ hidric de circa 800 ml. Volumul intraperitoneal creşte până la un maximum care este atins atunci când rata ultrafiltrării transcapilare egalizează rata absorbţiei limfatice; fluxul transcapilar continuă cu o rată scăzută până când este atins echilibrul osmotic. Absorbţia netă începe în momentul în care rata absorbţiei limfatice depăşeşte rata ultrafiltrării transcapilare. Rata absorbţiei lichidului de dializă poate atinge valori de 40 ml/oră. Creşterea osmolarităţii dializatului duce la mărirea ratei de ultrafiltrare prin prelungirea timpului de apariţie a echilibrului osmotic. Soluţiile hipertone de dializă au efect vasodilatator asupra microcirculaţiei peritoneale, crescând presiunea hidrostatică transmembranară, ceea ce permite o ultrafiltrare mai mare.

Ultrafiltrarea este dependentă de: gradientul osmotic (realizat de soluţii cu concentraţie de glucoză de 15 g/l, 25 g/l, 45 g/l), grosimea peritoneului (eventuale leziuni de

sclerozã), vasomotricitate, hidratarea membranei peritoneale şi volumul infuzat. Amputări ale suprafeţei de schimb peritoneal, prin intervenţie iterativă sau fenomene inflamatorii intraabdominale, scad ultrafiltrarea.



2. Coeficient de selecţie

Membrana peritoneală este mai puţin permeabilă pentru solviţi decât pentru apă: concentraţia ultrafiltratului în solviţi este mai redusă decât cea plasmatică. Acest lucru poate fi exprimat printr-un coeficient (**coeficient de selecţie - „sieving"**) care reprezintă raportul dintre concentraţia solviţilor din ultrafiltrat şi cea din plasmă. Este o caracteristică a diverşilor solviţi; poate atinge un maxim de 1 (lipsa selecţiei membranare) şi un minim de 0 (selecţie totală); se notează S. Coeficientul de selecţie creşte pe măsură ce fluxul apei scade, probabil legat de creşterea concentraţiei solviţilor la nivel membranar. Astfel, concentraţia sodiului din dializat este redusă iniţial datorită selecţiei lui în cursul ultrafiltrării şi tinde să crească spre sfârşitul dializei datorită difuziei; dacă se face ultrafiltrare excesivă prin soluţii hipertone se poate ajunge la hipernatremie. Acest proces de selecţie duce la atingerea echilibrului osmotic înainte de realizarea echilibrului glucozei. Gradientul osmotic la nivel peritoneal este reprezentat de suma dintre gradientul osmotic şi coeficientul osmotic perntru fiecare solvit. Chiar dacă este menţinut un echilibru osmotic total sau dacă se foloseşte dializat uşor hiperosmolar, ultrafiltrarea transcapilară continuă deoarece coeficientul osmotic al glucozei este mai crescut decât cel al solviţilor. O ultrafiltrare suficientă poate fi realizată prin folosirea de soluţii hipoosmolare de polimeri ai glucozei (GM de 16. 000 D).

3. Difuziune

În paralel cu ultrafiltrarea, solviţii traversează membrana peritoneală în funcţie de gradientele lor de concentraţie. Cu excepţia glucozei, a anionilor tampon şi a calciului, ceilalţi solviţi trec din sânge în dializat.

Rata transferului prin difuziune a solviţilor se calculează prin produsul dintre coeficientul de permeabilitate membranară, aria suprafeţei de schimb efectiv şi gradientul de concentraţie a solviţilor. Permeabilitatea depinde de greutatea moleculară, sarcina electrică şi configuraţia moleculelor: este bună pentru moleculele mici, intermediară pentru moleculele mijlocii. Substanţele cu greutate moleculară mare sunt transferate prin pinocitoză sau transport vezicular.

Gradientul de concentraţie necesar difuziunii este maxim în momentul infuzării dializatului şi scade exponenţial pe măsura realizării echilibrului de concentraţie a solviţilor cu lichidul extracelular. Atunci când acest echilibru este atins, difuziunea încetează.

Factorii care se corelează pozitiv cu difuziunea sunt:
- diferenţa de concentraţie între compartimente;
- diferenţa de presiune transmembranară;
- suprafaţa membranei;
- temperatura mediului.

Difuziunea este corelată negativ cu:
- greutatea moleculară a solvitului;
- grosimea membranei.

Ultrafiltrarea şi difuziunea sunt interdependente. Ultrafiltrarea duce la intensificarea difuziunii pentru alţi solviţi decât glucoza prin:
- menţinerea unui gradient de concentraţie a solviţilor selecţionaţi;
- scurtarea timpului de difuziune prin reducerea peliculelor de sânge şi de dializat.

Difuziunea limitează ultrafiltrarea datorită absorbţiei glucozei. În cazul creşterii permeabilităţii membranare pentru glucoză, gradientul osmotic scade rapid. Absorbţia rapidă a glucozei diminuă ultrafiltrarea prin reducerea timpului şi a gradientului osmolar, necesare transportului transcapilar, permiţând ca reabsorbţia netă să înceapă mai devreme. Cauza majoră a slabei ultrafiltrări peritoneale este reprezentată de creşterea ratei de transport peritoneal pentru glucoză (tipul I de insuficienţă membranară).

Transportul apei şi solviţilor din DP este modificat de absorbţia realizată de către limfaticele cavităţii peritoneale. Deoarece transportul transperitoneal din DP se face prin interstiţiu, ultrafiltrarea observată s-ar datora depăşirii capacităţii de reabsorbţie a limfaticelor din interstiţiu (principala cale de absorbţie a lichidului intraperitoneal este reprezentată de limfaticele subdiafragmatice); volumul ultrafiltrat este reprezentat de diferenţa dintre transportul transcapilar net şi absorbţia limfatică.

II. CĂI DE ACCES PENTRU DIALIZA PERITONEALĂ

A. TIPURI DE CATETERE PERITONEALE

1. Cateterul Tenckhoff - cel mai frecvent folosit - reprezintă o variantă a cateterului Palmer, la care s-au adaptat unul sau două „manşoane" Dacron.

Are trei părţi:
- externă: la care se adaptează setul de transfer;
- subcutanată: cu 1 sau 2 „manşoane" Dacron, în jurul cărora se formează capsule fibroase ce asigură aderenţa la ţesuturile adiacente;
- intraabdominală - dreaptă sau curbată;
- cu perforaţii ce permit trecerea fluidului de dializă.

Utilizarea cateterelor prevăzute cu două manşoane de Dacron a scăzut rata peritonitelor în mod semnificativ. Cateterele a căror porţiune intraabdominală este curbată (spiralată) creează mai rar probleme de drenaj şi nu produc fenomene algice în cursul schimburilor.

2. Cateterul Toronto Western Hospital conţine două discuri de cauciuc siliconat la nivelul porţiunii intraabdominale (previn migrarea cateterului) şi un disc la nivelul manşonului intern (reduce scurgerile de lichid peritoneal). Performanţele şi durata de utilizare sunt similare cateterului Tenckhoff.

3. Cateterul Swan Neck Missouri pare a fi cel mai performant în ceea ce priveşte migrarea şi infecţiile la locul de implantare: porţiunea sa subcutanată formează o curbă la 180°, orientând astfel paralel porţiunile intraabdominală şi externă; prezintă două manşoane de Dacron şi un disc la nivelul manşonului intern; porţiunea intraabdominală este curbată.

4. Variante puţin utilizate:

- cateterul Cruz: din poliuretan - predispus la deformări;
- cateterul Gore-Tex;
- cateterul Lifecath: probleme de drenaj;
- cateterul Dermapart: rată mare a infecţiilor peritoneale;
- cateterul Valli: prezintă un balon perforat la nivelul porţiunii intraabdominale - a fost conceput pentru a oferi un flux lichidian superior;
- cateterul Mancrief - Popovich: insuficient studiat în practică, presupune implantarea subcutanată a porţiunii externe, care va fi exteriorizată după 3-5 săptămâni; rezultate încurajatoare în ceea ce priveşte rata peritonitelor;
- metoda Twardowski - implantarea presternală a cateterului Tenckhoff ar diminua riscul infectării situsului de ieşire.

B. TEHNICI DE INSERŢIE

1. Pregătire preoperatorie

- locul de inserţie va fi ales după consultarea pacientului; se evită linia taliei; la obezi se preferă situsuri joase de inserţie;
- se administrează laxative;
- antibioterapie profilactică : gentamicină 1,5 mg/kg sau vancomicină, doză unică;
- anestezie locală;

2. Intervenţia chirurgicală

a. tehnica disecţiei presupune intervenţie chirurgicală în condiţii de bloc operator:

- incizie la 3-4 cm paramedian, prin ţesut cutanat şi subcutanat, muşchiul drept abdominal (risc minim de hernie şi scurgeri);
- cateterul va fi introdus în soluţie salină pentru ca manşoanele îmbibate să stimuleze, după implantare, proliferarea fibroblastică locală;
- cu ajutorul unui ghid metalic şi a unor corzi din material neresorbabil (care vor fi îndepărtate după atingerea poziţiei finale a cateterului) se face implantarea intraperitoneală şi apoi sutura tunelului subcutanat, astfel încât manşonul extern să fie situat la 2-3 cm de suprafaţa pielii. Se fac schimburi de fluid pe cateter pentru a-i verifica funcţionalitatea.

b. tehnica peritoneoscopică este recomandată la pacienţi cu aderenţe peritoneale, reintervenţii:

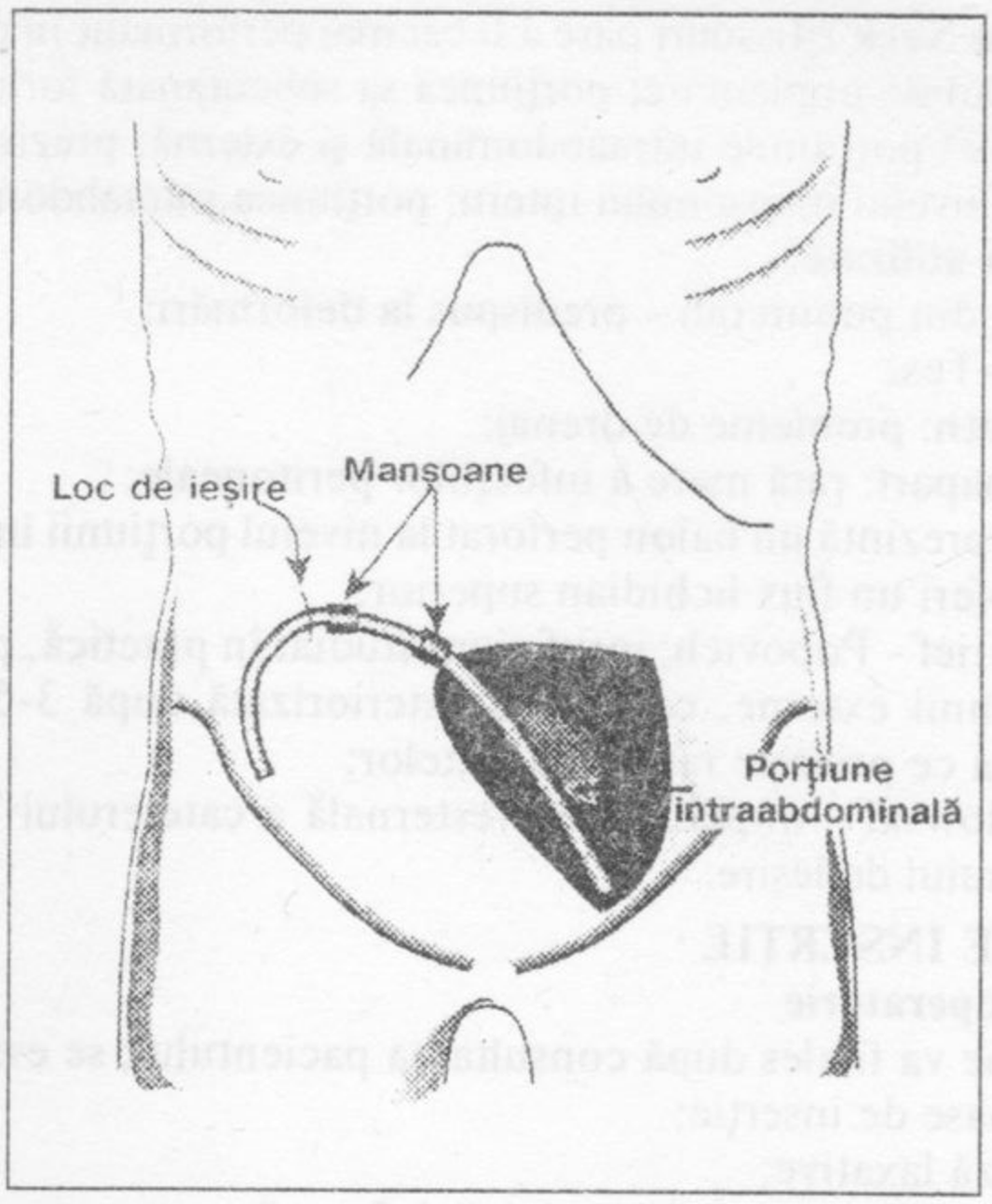
- permite vizualizarea întregii cavităţi peritoneale şi evitarea zonelor cu aderenţe; se utilizează o canulă prin care este introdus dispozitivul scopic şi 600 ml aer;
- după poziţionarea optimă a canulei se introduce cateterul utilizând un ghid şi se procedează în continuare asemănator tehnicii disecţiei;
- are acelaşi risc de complicaţii tardive legate de cateter; scade, însă, riscul eşecurilor de implantare la numai 30%.

c. tehnica inserţiei „oarbe" - risc de perforaţie de organ, hemoragie internă, drenaj neadecvat:

- se execută incizie la nivelul liniei mediane infraombilicale pentru evitarea secţionării vaselor abdominale (risc crescut de hernie şi scurgeri);
- se introduce la nivelul inciziei un ac gros prin care se perfuzează 2000 ml soluţie salină; se scoate acul şi se introduce un trocar prin care se va implanta cateterul;
- se controlează poziţia optimă prin schimburi de fluid la nivelul cateterului; canalul subcutanat este format în modul descris la tehnica disecţiei;
- verificarea poziţiei cateterului după inserţie se face radiografic.

3. Îngrijire postoperatorie

Durează două săptămâni de la intervenţia chirurgicală, perioadă în care nu se efectuează dializă. Pansamentul chirurgical poate fi lăsat intact timp de câteva zile (în cazul in care rămâne curat).



Dacă este necesară utilizarea imediată a cateterului, se vor folosi volume mici de lichid cu pacientul în clinostatism. Iniţierea optimă a dializei se face prin lavaje cu volume mici (500-1000 ml) de fluid de dializă şi heparină (500 u/l) până la clarificarea fluidului extras (hemoperitoneul minor, fără semnificaţie clinică, este acceptat în perioada postoperatorie); durerea provocată de primele schimburi de fluid este relativ frecventă, dar dispare cu timpul şi nu i se atribuie semnificaţie patologică.

C. COMPLICAŢII

1. Mecanice

a. Obstrucţia cateterului - drenaj inadecvat

Cauze de drenaj inadecvat şi tratamentul lor:

- migrarea extremităţii cateterului:

- poziţia ideală este la nivelul pelvisului, decliv, deplasarea spre cadranele superioare crescând riscul alterării debitului;

- cateterul Tenckhoff prezintă frecvenţă crescută a deplasărilor faţă de restul cateterelor;

- constipaţia creşte riscul malpoziţiei cateterului;

- migrarea extremităţii cateterului se poate remite spontan sau necesită intervenţia medicului. Se utilizează ghidajul (33% rată de reuşită), laparascopia (50% rata de succes) sau reintervenţia cu reimplantare.

- organizarea de aderenţe la nivelul extremităţilor cateterului:

- poate fi rezolvată cu ajutorul unui trocar introdus în interiorul cateterului, repoziţionându-l;

- cheaguri sanguine, fibrină la nivelul cateterului:

- lavaje repetate cu ser heparinat;

- agenţi fibrinolitici introduşi intraperitoneal;

- dezobstrucţie endoscopică la nivelul cateterului.

- obstrucţie cauzată de epiploon:

- nu se practică omentectomie de rutină, fiind o tehnică traumatizantă;

- omentectomia este necesară în obstrucţiile de cateter la copii.

- cauze rare:

- colonizare fungică;

- obstrucţie prin franjurile trompei uterine;

- litiaza de cateter;

- fracturarea cateterului.

b. Perforarea organelor interne

Sunt descrise perforări ale:

● vezicii urinare: risc diminuat dacă bolnavul goleşte vezica înaintea intervenţiei chirurgicale; sunt obiectivate prin apariţia poliuriei la infuzia de lichid peritoneal; impun sutura chirurgicală a vezicii şi plasarea unei sonde uretrale.

● intestinului: se evită constipaţia; perforaţia determină extragerea de lichid peritoneal fecaloid şi diaree apoasă după admisia lichidului în cavitatea peritoneală; poate fi letală.

● splinei: poate fi cauză de şoc prin hemoperitoneu masiv.

c. Scurgeri ale lichidului peritoneal

Aproximativ 10% dintre pacienţi dezvoltă această complicaţie, favorizată de:

- obezitate;
- multiparitate;
- tratament steroidian;
- diabet zaharat.

Pot avea diverse **localizări:**

(1) situsul de ieşire a cateterului - lichid de dializă la nivelul orificiului; **terapia** constă în întreruperea temporară a dializelor sau dialize în clinostatism şi cu volume reduse, cu administrarea de antibiotic intraperitoneal (asociază frecvent infecţii); dacă nu se rezolvă, impun intervenţie chirurgicală.

(2) la nivelul manşonului intern - datorate proastei ancorări la nivelul muşchiului drept abdominal, utilizării inciziei la nivelul liniei mediane sau iniţierii prea timpurii a dializei; se rezolvă prin suturarea manşonului intern la muşchiul drept abdominal;

(3) acumulare subcutanată de lichid fără a se putea preciza locul extravazării; se impune scintigrafie sau CT după introducerea a 50 ml substanţă de contrast în lichidul de dializă.

(4) la nivelul herniilor - edeme labiale, inghinale; impun intervenţie chirurgicală şi HD în perioada post operatorie.

(5) vaginale - scurgeri apoase, datorate eroziunii produse de cateter la nivelul Douglas-ului sau de scurgerea prin trompe (corectată prin ligaturarea trompelor).

(6) toracice - hidrotorax acut - frecvent pe partea dreaptă, se produce pe calea limfaticelor diafragmatice sau incontinuităţilor diafragmatice; se obiectivează prin toracenteză cu măsurarea concentraţiei glucozei, LDH şi D-lactatului în lichid; scintigrafie cu Tc^{99} sau CT; impune întreruperea temporară a CAPD, cu resorbţie spontană sau postterapeutică medicamentoasă sau intervenţie chirurgicală de corectare a diafragmului şi trecerea pe HD.

2. Infecţii cateter

a. Îngrijirea locului de ieşire se face prin:

- curăţirea zilnică, folosind - apă şi săpun bactericid;
  - pavidone-iodine.
- uscare după curăţarea cu dezinfectant;
- pansament pentru imobilizare şi protecţie.

b. Infecţia situsului de ieşire determină eritem şi supuraţie purulentă.

Evoluţia spre infecţie a tunelului subcutanat este sugerată de sensibilitate, edem, aspect hemoragic şi acumulare de granulocite.

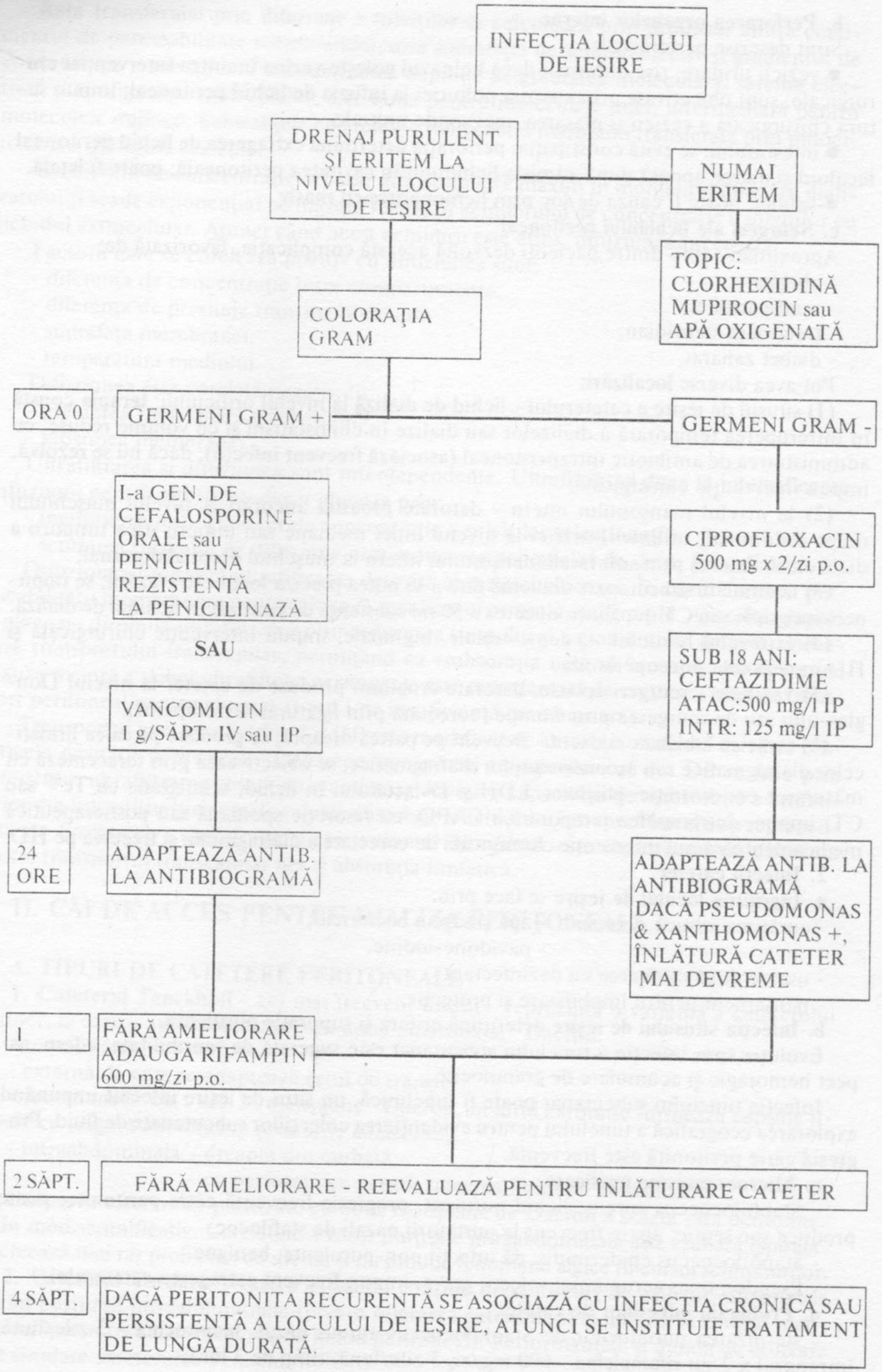
Infecţia tunelului subcutanat poate fi subclinică, un situs de ieşire infectat impunând explorarea ecografică a tunelului pentru evidenţierea colecţiilor subcutanate de fluid. Progresia către peritonită este frecventă.

c. Microorganisme implicate

- Staphilococcus aureus: lichid purulent, progresie frecventă către peritonite; poate produce şoc septic; apare frecvent la purtătorii nazali de stafilococ.
- Staphilococcus epidermidis: dă infecţii non-purulente, benigne.
- Pseudomonas aeruginosa: infecţii grave, impun frecvent extragerea cateterului.

d. Profilaxia infecţiilor de cateter

- sterilizarea purtătorilor de Staphilococcus aureus nazal: **mupirocina** - 5 zile/lună, intranazal x 2/zi; **rifampicina** - 600 mg/zi, 5 zile/lună, timp de 3 luni;


INFECŢIA LOCULUI DE IEŞIRE
DRENAJ PURULENT ŞI ERITEM LA NIVELUL LOCULUI DE IEŞIRE
NUMAI ERITEM
TOPIC: CLORHEXIDINĂ MUPIROCIN sau APĂ OXIGENATĂ
COLORAŢIA GRAM
ORA 0
GERMENI GRAM +
GERMENI GRAM -
I-a GEN. DE CEFALOSPORINE ORALE sau PENICILINĂ REZISTENTĂ LA PENICILINAZĂ
CIPROFLOXACIN 500 mg x 2/zi p.o.
SAU
SUB 18 ANI: CEFTAZIDIME ATAC:500 mg/l IP INTR: 125 mg/l IP
VANCOMICIN 1 g/SĂPT. IV sau IP
24 ORE
ADAPTEAZĂ ANTIB. LA ANTIBIOGRAMĂ
ADAPTEAZĂ ANTIB. LA ANTIBIOGRAMĂ DACĂ PSEUDOMONAS & XANTHOMONAS +, ÎNLĂTURĂ CATETER MAI DEVREME
1
FĂRĂ AMELIORARE ADAUGĂ RIFAMPIN 600 mg/zi p.o.
2 SĂPT.
FĂRĂ AMELIORARE - REEVALUAZĂ PENTRU ÎNLĂTURARE CATETER
4 SĂPT.
DACĂ PERITONITA RECURENTĂ SE ASOCIAZĂ CU INFECŢIA CRONICĂ SAU PERSISTENTĂ A LOCULUI DE IEŞIRE, ATUNCI SE INSTITUIE TRATAMENT DE LUNGĂ DURATĂ.

- pretratarea cateterelor cu surfactanţi care favorizează legarea antibioticelor anionice la suprafaţa lor;
- tratarea locului de ieşire cu preparate pe bază de argint;
- catetere prevăzute cu două manşoane;
- imobilizarea cateterului pentru a împiedica microtraumele locale;

e. Tratamentul infecţiilor de cateter:

Infecţia locului de ieşire se tratează cu **antibiotic oral**:

- „blindly", antibiotice cu spectru pe Staphilococcus aureus, până la rezultatul antibiogramei; după antibiogramă se modifică schema în funcţie de sensibilitatea germenilor evidenţiaţi;
- îngrijirea locală cu dezinfectant: pavidone-iodine, hipoclorit de sodiu, clorhexidină;
- aplicarea de comprese cu soluţie salină hipertonă;
- nitrat de argint local:
- unguent antibiotic în infecţiile purulente;
- îndepărtarea manşonului extern, lavajul şi curăţirea tunelului subcutanat (excizia ţesutului de granulaţie).

Nereuşita acestor metode de tratament impune extragerea cateterului.

3. Indicaţii de îndepărtare a cateterului

- **Absolute**
- frecvenţa crescută a recurenţelor;
- recăderi cu acelaşi germene;
- persistenţa infecţiei după 5-7 zile de tratament adecvat;
- infecţie de tunel asociată cu peritonită;
- peritonită fecaloidă.

- **Relative**
- peritonite fungice;
- peritonite tuberculoase.

D. CATETERUL PERITONEAL LA COPII

Se pot utiliza trei dimensiuni de catetere, diferenţiate în funcţie de porţiunile intraabdominale:

- neonatal: 8-10 cm;
- juvenil: 16 cm;
- adult.

Se preferă catetere Tenckhoff curbate, cu un singur manşon; loc de inserţie special - superior faţă de inserţia la adult (se evită contaminarea cu fecale); se practică omentectomie parţială; la băieţi - ligaturarea la nivelul processus vaginalis diminuă riscul de hernie.

Complicaţii:

- obstrucţii mecanice (45%);
- scurgeri (10%);
- peritonite (20%);
- infecţii ale locului de ieşire (15%); rata infecţiilor este superioară faţă de cea a adultului.

III. INDICAŢII, TEHNICI DE DIALIZĂ PERITONEALĂ

Principiul general al dializei peritoneale constă în infuzarea intraperitoneală de lichid de dializă şi eliminarea lui după o durată variabilă, timp în care este lăsat în cavitatea peritoneală pentru a realiza schimbul cu sângele care circulă la nivelul vaselor peritoneului . Tehnicile de realizare sunt diferite, prescripţia completă pentru metoda de dializă trebuie să hotarască:

A. MODALITATEA SCHIMBURILOR

- intermitentă;
- continuă.

B. METODA DE DIALIZĂ
- manuală;
- automată.

C. VOLUMUL SCHIMBURILOR

D. COMPOZIŢIA SOLUŢIILOR

Stabilirea oportunităţii efectuării dializei peritoneale şi a modalităţii în care se va realiza sunt hotărâri pe care nefrologul le ia în funcţie de situaţia clinică şi bioumorală renală, de bolile asociate şi de caracteristicile peritoneale ale fiecărui pacient.

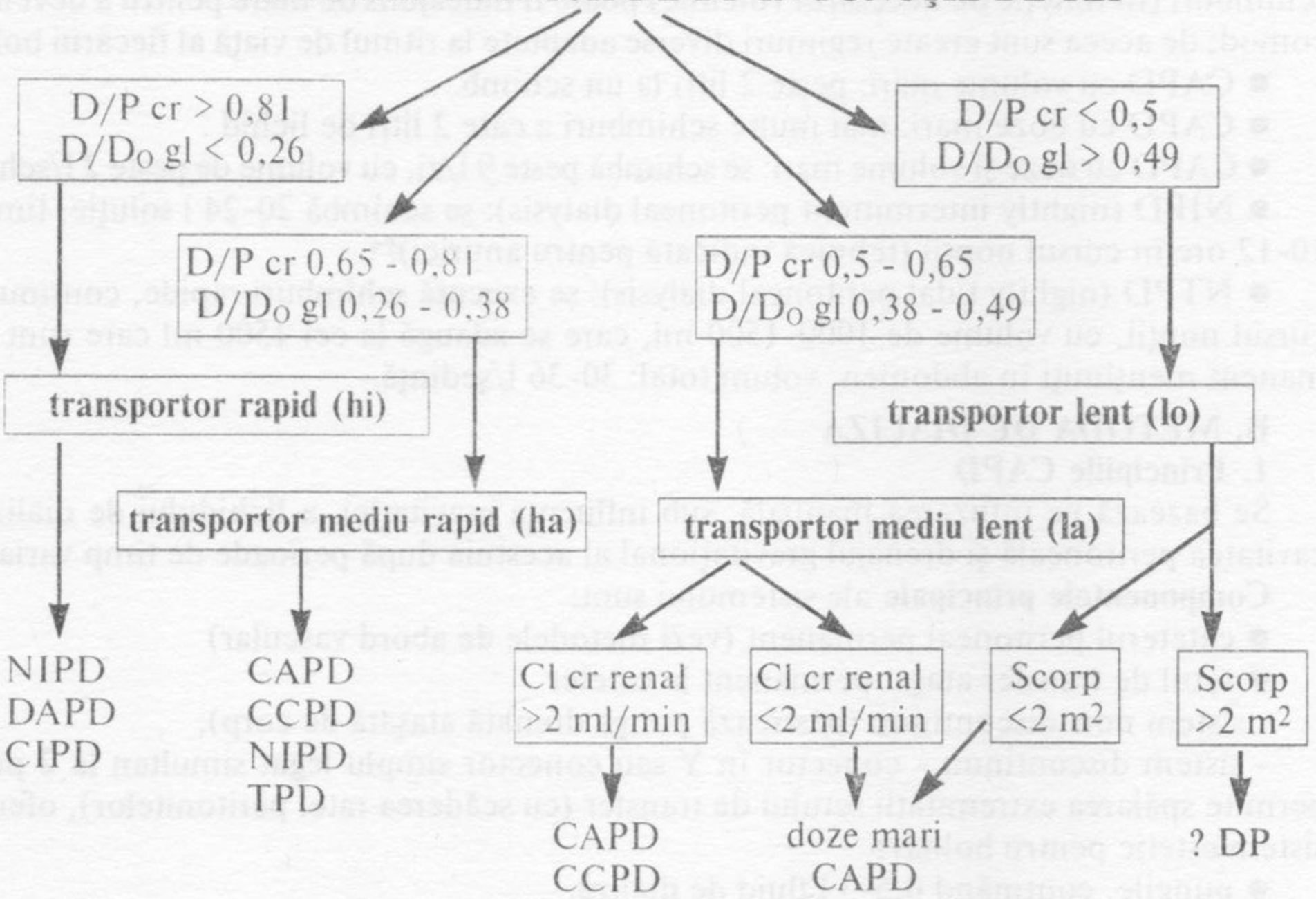
INDICAŢII ALE DP COMPARATIV CU HD

MEDICALE	DEMOGRAFICE	PSIHOSOCIALE
• **ABSOLUTE**		
- imposibilitatea accesului vascular	Vârsta 0-5 ani	Centru de dializă la distanţă mare
- probleme transfuzionale (secta Martorii lui Iehova)		Preferinţa pacientului
- menţinerea funcţiei renale reziduale		Necesitate de autonomie
- insuficienţă cardiacă refractară		
• **CURENTE**		
- diabet zaharat	orice vârstă	viaţă activă
- boală cardiovasculară	ambele sexe	program variabil
Angină	toate rasele	călătorii
Boală valvulară		fobie de injecţii
Aritmii		
Proteză valvulară		
- boală cronică		
Anemie (simptomatică sau dependentă de transfuzii)		
Infecţie HIV		
Tulburări hemoragipare		
Hepatită		
Boală vasculară periferică		
Hemosideroză		
• **RELATIVE**		
- obezitate	domiciliu instituţionalizat	depresie severă
- BPHR		dependenţi de droguri
- diverticulită		nevoie de asistenţă socială
- lombalgie cronică		
- hernie recurentă		
- intervenţii chirurgicale multiple pe adomen		
- cecitate		
- deficit de manualitate		
- sclerodermie		
- terapie steroidă		
- pancreatită cronică recurentă		
- LES		
- rinichi polichistic		
• **DISCUTABILE**		
- malnutriţie	lipsa de domiciliu	statut social precar
- aderenţe abdominale	transplant	complianţă scăzută
- stomă abdominală	peste 1 lună	demenţă
- hernie hiatală, RGE		
- gastropareză diabetică severă		
- hipertrigliceridemie severă		

CONTRAINDICAŢII	
ABSOLUTE	
- boală inflamatorie intestinală severă	Sindrom depresiv sau psihotic activ
Diverticulită	Intelect redus
Boală ischemică	
Abces abdominal	
- transport transperitoneal redus	
- fibroză sau rezecţie peritoneală > 50%	

Pentru stabilirea tehnicii optime sunt realizate teste care încadrează membrana peritoneală a bolnavului în diverse categorii, depinzând de calităţile acesteia Cel mai frecvent utilizat este **testul echilibrării peritoneale** (TEP).

ALEGEREA TEHNICII DE DP ÎN FUNCŢIE DE TEP



D/P reprezintă raportul creatinină din dializat/creatinină plasmatică

A. MODALITATEA SCHIMBURILOR

1. Dializa peritoneală în regim intermitent

Aceste tehnici sunt indicate pentru bolnavii care au funcţie renală reziduală şi/sau capacitate bună de transport peritoneal.

- **DAPD** - daytime ambulatory peritoneal dialysis (dializă peritoneală ambulatorie diurnă) - realizează schimburi de câte 3-4 ore, pe durată de 12-16 ore zilnic. Noaptea nu se fac schimburi.
- **IPD** - intermitent peritoneal dialysis (dializă peritoneală intermitentă) - schimburi efectuate de o maşină, 20 h x 2/săptămână, cu 40-60 litri soluţie; în rest, cavitatea peritoneală rămâne goală; este rar utilizată, ca supliment pentru CAPD.
- **NIPD** - nightly intermitent peritoneal dialysis (dializă peritoneală intermitentă nocturnă) - se fac schimburi cu ajutorul unei maşini, timp de 8-12 ore în cursul nopţii, cu 15-20 litri soluţie; uneori se adaugă 1 sau 2 schimburi în cursul zilei, cu volume mici.

2. Dializă peritoneală în regim continuu

● **CAPD** - continuous ambulatory peritoneal dialysis (dializă peritoneală continuă ambulatorie) - implică trei schimburi manuale în cursul zilei şi unul noaptea; fiecare vehiculează câte 2 litri lichid; schimbul de noapte este realizat cu glucoză hipertonă, pentru a preveni absorbţia masivă de lichid la o staţionare prelungită a soluţiei de dializă. Este utilizată la pacienţii cu rată medie de echilibrare peritoneală.

● **CCPD** - continuous cyclic peritoneal dialysis (dializă peritoneală continuă ciclică) - se fac trei schimburi în cursul nopţii, cu ajutorul unei maşini şi se lasă lichidul în peritoneu pentru 14-16 ore în cursul zilei. Oferă avantaje faţă de CAPD: rata mai mică a peritonitelor, mai puţine complicaţii legate de presiunea intraabdominală, permite activitate normală în cursul zilei, flexibilitate în numărul de schimburi. Este preferată la copii, bătrâni şi adulţi cu funcţie reziduală renală mică.

3. Dializă peritoneală în regim alternativ

Pentru pacienţii cu rate inferioare de echilibrare peritoneală, necesarul zilnic de schimburi (în funcţie de necesarul volemic) poate fi îndeajuns de mare pentru a deveni incomod; de aceea sunt create regimuri diverse adaptate la ritmul de viaţă al fiecărui bolnav:

● CAPD cu volume mari: peste 2 litri la un schimb.

● CAPD cu doze mari: mai multe schimburi a câte 2 litri de lichid .

● CAPD cu doze şi volume mari: se schimbă peste 9 l/zi, cu volume de peste 2 l/schimb.

● NIPD (nightly intermittent peritoneal dialysis): se schimbă 20-24 l soluţie, timp de 10-12 ore în cursul nopţii (tehnică indicată pentru anurici).

● NTPD (nightly tidal peritoneal dialysis): se execută schimburi rapide, continue, în cursul nopţii, cu volume de 1000-1500 ml, care se adaugă la cei 1500 ml care sunt permanent menţinuţi în abdomen; volum total: 30-36 l/şedinţă.

B. METODA DE DIALIZĂ

1. Principiile CAPD

Se bazează pe infuzarea manuală, sub influenţa gravitaţiei, a lichidului de dializă în cavitatea peritoneală şi drenajul gravitaţional al acestuia după perioade de timp variabile.

Componentele principale ale sistemului sunt:

● cateterul peritoneal permanent (vezi metodele de abord vascular)

● setul de transfer ataşat permanent la cateter

- sistem non-discontinuu (păstrează punga drenată ataşată de corp);

- sistem discontinuu - conector în Y sau conector simplu legat simultan la 2 pungi: permite spălarea extremităţii setului de transfer (cu scăderea ratei peritonitelor), oferă un sistem estetic pentru bolnav;

● pungile, conţinând 0,5-3 l fluid de dializă.

Durata unui schimb este de 35-40 minute (drenaj + infuzie), depinzând de volumul de lichid vehiculat şi îndemânarea pacientului, precum şi de toleranţa acestuia la eventuala senzaţie de disconfort abdominal provocată de schimb.

2. Principii pentru dializa peritoneală automată

Schimburile se realizează cu ajutorul unor maşini (cyclers) ce funcţionează pe principiul de pompă şi ale căror funcţii sunt:

- infuzarea unui volum stabilit de soluţie de dializă în cavitatea peritoneală;
- staţionarea soluţiei în peritoneu pentru o perioadă de timp fixată;
- drenajul dializatului utilizat din cavitatea peritoneală;
- încălzirea soluţiei de dializă;
- calcularea balanţei fluidelor şi ultrafiltrării nete;
- monitoare şi alarme de siguranţă (pentru temperatură, balanţa fluidelor, obstrucţia fluxului soluţiei de dializă);
- încorporează programe pentru modalitatea de dializă (IPD, CCPD, NPD, TPD);
- realizează grafice pentru duratele şi ratele de drenaj şi infuzie;
- selecţia concentraţiei optime de glucoză pentru fiecare ciclu;
- permit utilizarea şi depozitarea unor cantităţi mari de soluţie.

Soluţiile utilizate sunt aceleaşi ca şi în cazul CAPD, singura excepţie fiind conţinutul mai mic de Na^+ pentru soluţiile infuzate cu viteze mari (3 l/h) pentru a permite extragerea de Na^+ concomitent cu extragerea osmotică a unor mari volume de apă.

C. VOLUMUL SCHIMBURILOR ŞI FRECVENŢA LOR

Regimul standard pentru CAPD utilizează 4 schimburi/zi a 2 litri fiecare. Pentru îmbunătăţirea vieţii pacientului s-a încercat reducerea numărului de schimburi, compensată cu creşterea volumului unui schimb. Clearance-ul moleculelor mici rămâne neschimbat (depinzând de rata de flux a soluţiei), iar pierderea proteică nu creşte (depinzând doar de suprafaţa membranei şi permeabilitatea ei).

Factorii luaţi în calcul la stabilirea protocolului de DP pentru fiecare pacient sunt:

1. Caracteristicile pacientului

- Greutate, înălţime - indexul masei corporale: G/înălţime.

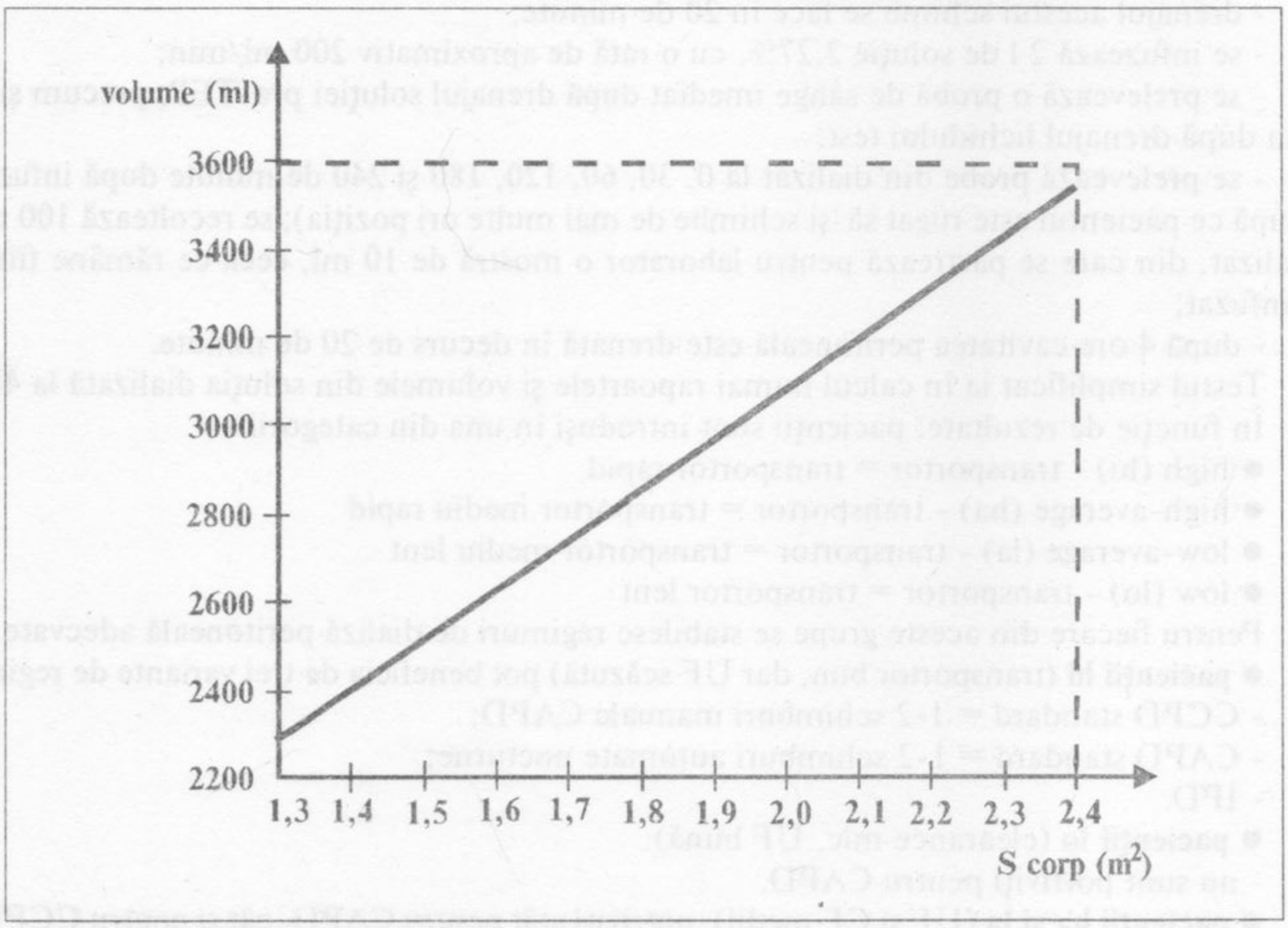
Greutăţile limită luate în calcul în tabele sunt: 64 kg pentru hi-transportori şi 61 kg pentru lo-transportori. Peste aceste valori se vor adapta regimuri de dializă combinată (CAPD şi dializa automată APD).

- Suprafaţa corporală (m^2) - este introdusă în grafice împreună cu KoA (coeficient de transfer masă/suprafaţă al ureei sau creatininei).

KoA = permeabilitatea membranei pentru un solvit x suprafaţa membranei la diverse volume de umplere.

Volumul optim zilnic în funcţie de S corp este aflat din graficul următor, utilizând formula de calcul:

Volum = 716 + 1190 (S corp)



Indiferent de volumul dictat de suprafaţa corporală, cantitatea de lichid **nu** va fi crescută în cazul în care pacientul acuză disconfort (obiectivat prin scăderea capacităţii vitale la probele ventilatorii) sau în cazul în care apar scurgeri de lichid sau hernieri abdominale.

2. Aportul alimentar

Volumul şi compoziţia schimburilor se pot modifica în funcţie de regimul alimentar al pacientului (aport proteic, ingestie de sodiu, potasiu, fosfaţi) - vezi şi „Compoziţia soluţiei de dializă".

3. Funcţia renală reziduală

Este explorată periodic (standard - la 3 luni) pentru a urmări rata declinului ei datorat bolii renale de bază. Rata de scădere a funcţiei renale este mult mai diminuată la pacienţii pe dializă peritoneală (până la jumătate din rata bolnavilor ce fac HD!), între factorii favorabili ai dializei peritoneale fiind:

- absenţa variaţiilor volumului fluidului extracelular (menţinerea unui status hemodinamic stabil);
- starea permanentă de hiperhidratare.

Abolirea funcţiei renale reziduale se produce după aproximativ trei ani de dializă peritoneală.

4. Caracteristicile membranei peritoneale

Cea mai bună apreciere pentru caracteristicile membranei peritoneale este dată de calcularea KoA pentru diverşi solviţi; acest calcul este însă anevoios, fiind înlocuit în practică prin Testul Echilibrării Peritoneale (TEP).

Acesta calculează, prin probe prelevate la interval de 0,5, 1, apoi 2 şi 4 ore, următorii parametri individuali:

- raportul creatininei din dializat/creatinină plasmatică (D/P);
- raportul dintre dextroza din dializat/dextroza bazală (D/Do);
- volumul de dializat la 4 h (DV).

Modul practic de realizare a TEP:

- ultimul schimb înaintea testului trebuie să staţioneze în peritoneu cel puţin 4 ore (influenţează valoarea raportului D/P);
- drenajul acestui schimb se face în 20 de minute;
- se infuzează 2 l de soluţie 2,27%, cu o rată de aproximativ 200 ml/min;
- se prelevează o probă de sânge imediat după drenajul soluţiei pre-TEP, precum şi o alta după drenajul lichidului test;
- se prelevează probe din dializat la 0, 30, 60, 120, 180 şi 240 de minute după infuzie (după ce pacientul este rugat să-şi schimbe de mai multe ori poziţia); se recoltează 100 ml dializat, din care se păstrează pentru laborator o mostră de 10 ml, ceea ce rămâne fiind reinfuzat;
- după 4 ore cavitatea peritoneală este drenată în decurs de 20 de minute.

Testul simplificat ia în calcul numai rapoartele şi volumele din soluţia dializată la 4h.

În funcţie de rezultate, pacienţii sunt introduşi în una din categoriile:

- high (hi) - transportor = transportor rapid
- high-average (ha) - transportor = transportor mediu rapid
- low-average (la) - transportor = transportor mediu lent
- low (lo) - transportor = transportor lent

Pentru fiecare din aceste grupe se stabilesc regimuri de dializă peritoneală adecvate.

- **pacienţii hi** (transportor bun, dar UF scăzută) pot beneficia de trei variante de regim:
  - CCPD standard = 1-2 schimburi manuale CAPD;
  - CAPD standard = 1-2 schimburi automate nocturne;
  - IPD.
- **pacienţii lo** (clearance mic, UF bună):
  - nu sunt potriviţi pentru CAPD.
- **pacienţii ha şi la** (UF şi CE medii): potriviţi atât pentru CAPD, cât şi pentru CCPD.

Caracteristicile de transport peritoneal se modifică în timp, ele alternându-se mai rapid la pacienţii hi transportori; aceasta explică de ce bolnavii caracterizaţi ca ha transportori au durata cea mai mare de supravieţuire în dializa peritoneală. Aceste caracteristici se modifică de asemenea, în mod brutal, în cursul peritonitelor; revenirea la funcţionalitatea peritoneală bazală depinde de gravitatea şi durata infecţiei.

5. Parametrii calculaţi pentru aprecierea volumelor schimburilor

Există mai multe metode de calcul pentru volumul de lichid necesar schimburilor.

Volume necesare pentru un KT/V de 1,7

apa totală	0,71	0,75	0,79	0,83	0,87	0,91	0,95	1
48	15	14	14	13	12	12	11	10
45,7	14	14	13	12	12	11	10	10
43,4	14	13	12	11	11	10	10	9
41,1	13	12	11	11	10	10	9	9
38,8	12	11	11	10	10	9	9	8
36,5	11	11	10	9	9	9	8	8
34,2	10	10	9	9	8	8	8	7
31,9	10	9	9	8	8	7	7	7
29,6	9	8	8	7	7	7	6	6
27,3	8	8	7	7	6	6	6	5
25	7	7	6	6	6	5	5	5

D/P uree/24 ore (Du/Pu)

Volume necesare pentru un KT/V de 1,9

apa totală	0,71	0,75	0,79	0,83	0,87	0,91	0,95	1
48	17	16	15	14	14	13	13	12
45,7	16	15	15	14	13	12	12	11
43,4	14	15	14	13	12	12	11	11
41,1	15	14	13	12	12	11	11	10
38,8	14	13	12	11	11	10	10	9
36,5	13	12	11	11	10	10	9	9
34,2	12	11	11	10	9	9	9	8
31,9	11	10	10	9	9	8	8	7
29,6	10	10	9	8	8	8	7	7
27,3	9	9	8	8	7	7	7	6
25	8	8	7	7	7	6	6	6

D/P uree/24 ore (Du/Pu)

b. Tabele ce utilizează clearance-ul săptămânal al creatininei, suprafaţa corporală şi concentraţiile creatininei în dializat şi urina pe 24 ore.

● **clearance-ul săptămânal al creatininei** - măsoară clearance-ul peritoneal + clearance-ul renal restant; întrucât valoarea obţinută numai pe baza creatininei ar fi o supraevaluare a funcţiei glomerulare (creatinina se secretă tubular), se calculează media clearance-urilor creatininei şi ureei [(Kr + Cr)/2].

Valori bioumorale necesare: celor exprimate la calculul KT/V li se adaugă:
- creatinina urinară/24 ore (Ucr)
- creatinina serică (Pcr)
- creatinina dializată/24 ore (Dcr)

$$\text{Clearance total al creatininei} = \left[\frac{Kr + Cr}{2} + \frac{Dcr}{Pcr} \times DDV \times 7 \right]$$

Valorile obţinute se „normalizează" - se corectează în funcţie de suprafaţa corporală (S). Se acceptă valori de peste 50 l/săptămână/1,73 m^2 suprafaţă corporală.

S — Clcr săptămânal = 50 l

S	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,70,75	0,80,85	0,90,95
2,50	22	19	18	16	15	14	13	12	11	10	10
2,36	20	18	16	15	14	13	12	11	10	10	9
2,21	19	17	15	14	13	12	11	10	10	9	8
2,07	18	16	14	13	12	11	10	9	9	8	8
1,92	16	15	13	12	11	10	9	9	8	8	7
1,78	15	13	12	11	10	9	9	8	7	7	7
1,64	14	12	11	10	9	8	8	7	7	6	6
1,49	12	11	10	9	8	8	7	7	6	6	5
1,35	11	10	9	8	7	7	6	6	5	5	5
1,20	10	9	8	7	6	6	5	5	5	4	4
1,06	9	8	7	6	6	5	5	4	4	4	3

D/Pcr/24 ore (Du/Pu)

S — Clcr săptămânal = 60 l

S	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,70,75	0,80,85	0,90,95
2,50	26	24	21	19	18	16	15	14	13	13	12
2,36	25	22	20	18	17	15	14	13	13	12	11
2,21	23	21	19	17	16	14	13	12	12	11	10
2,07	22	19	17	16	15	13	12	12	11	10	10
1,92	20	18	16	15	13	12	12	11	10	9	9
1,78	18	17	15	13	12	11	11	10	9	9	8
1,64	17	15	14	12	11	10	10	9	8	8	7
1,49	15	14	12	11	10	9	9	8	7	7	7
1,35	14	12	11	10	9	8	8	7	7	6	6
1,20	12	11	10	9	8	7	7	6	6	5	5
1,06	10	9	8	8	7	6	6	5	5	5	4

D/Pcr/24 ore (Du/Pu)

c. Formulă de calcul în condiţiile menţinerii unui aport proteic de 1,2 g/kgc/zi şi pentru o uree plasmatică de 75 mg%:

$$DDV = [0,23 \times G - (2,7 + 1,44Kr)]/Du/Pu.$$

D. COMPOZIŢIA SOLUŢIEI DE DIALIZĂ

COMPOZIŢIE DIALIZAT	mmoli/l	g/dl
Glucoză		1,5 - 2,5 - 4,25
K+	0 - 2	
Na	132 - 134	
Ca	1,25 - 1,75	
Mg	0,25 - 0,75	
Cl	95 - 106	
Lactat	35 - 40	

1. Electroliţi

● **Na^+** - concentraţia sa poate fi ajustată în limitele 132 - 141 mmoli/l fără a modifica semnificativ concentraţia procentuală de Na^+ plasmatic, datorită capacităţii mici de transport peritoneal al acestui element (70 mmoli ultrafiltrat). Sunt în studiu soluţii cu concentraţia de Na^+ de 97 mmoli/l pentru bolnavii hipertensivi cu ultrafiltrare insuficientă; în cazul schimburilor rapide cu soluţii hipertone de glucoză, se recomandă utilizarea de concentraţii procentuale mici de Na^+, pentru a preveni hipernatremia (apa trece prin membrana peritoneală mai rapid decât Na^+).

● **K^+**- concentraţia sa în soluţia de dializă poate varia între 0-2 mmoli/l . Deşi are greutatea moleculară inferioară celei a Na^+, trecerea sa prin membrana peritoneală se face la fel de greu (se extrag 30 mmoli/zi în soluţia standard de CAPD). Folosirea soluţiei de dializă fără potasiu a dus la hipoK^+ la 10-35% din pacienţi.

● **Mg^{++}**- soluţii de dializă cu 0,27-0,75 mmoli/l; transportul peritoneal este influenţat de rata ultrafiltrării, gradul de difuziune, timpul de staţionare a soluţiei în cavitatea peritoneală şi permeabilitatea peritoneului. Soluţiile de dializă fără magneziu ar permite aportul oral de săruri de Mg^{++} pe post de chelatori de fosfat.

● **Ca^{++}** - este absorbit din soluţia de dializă prin difuzie, la o rată care depinde de concentraţia procentuală de Ca^{++} plasmatic . Este absorbit mai repede Ca^{++} ionic, mai lent cel chelat de lactat (30%). Creşterea UF determină scăderea până la zero a ratei absorbţiei Ca^{++} (soluţia hipertonă trebuie să aibă conţinut crescut de Ca^{++} la pacienţi cu UF minimă). Soluţiile de dializă cu conţinut mai mic de Ca^{++} (1,25-1 mmol/l) ar permite aportul mai mare de $CaCO_3$ oral pentru prevenirea osteodistrofiei, fără riscul hipercalcemiei şi al calcificărilor tisulare.

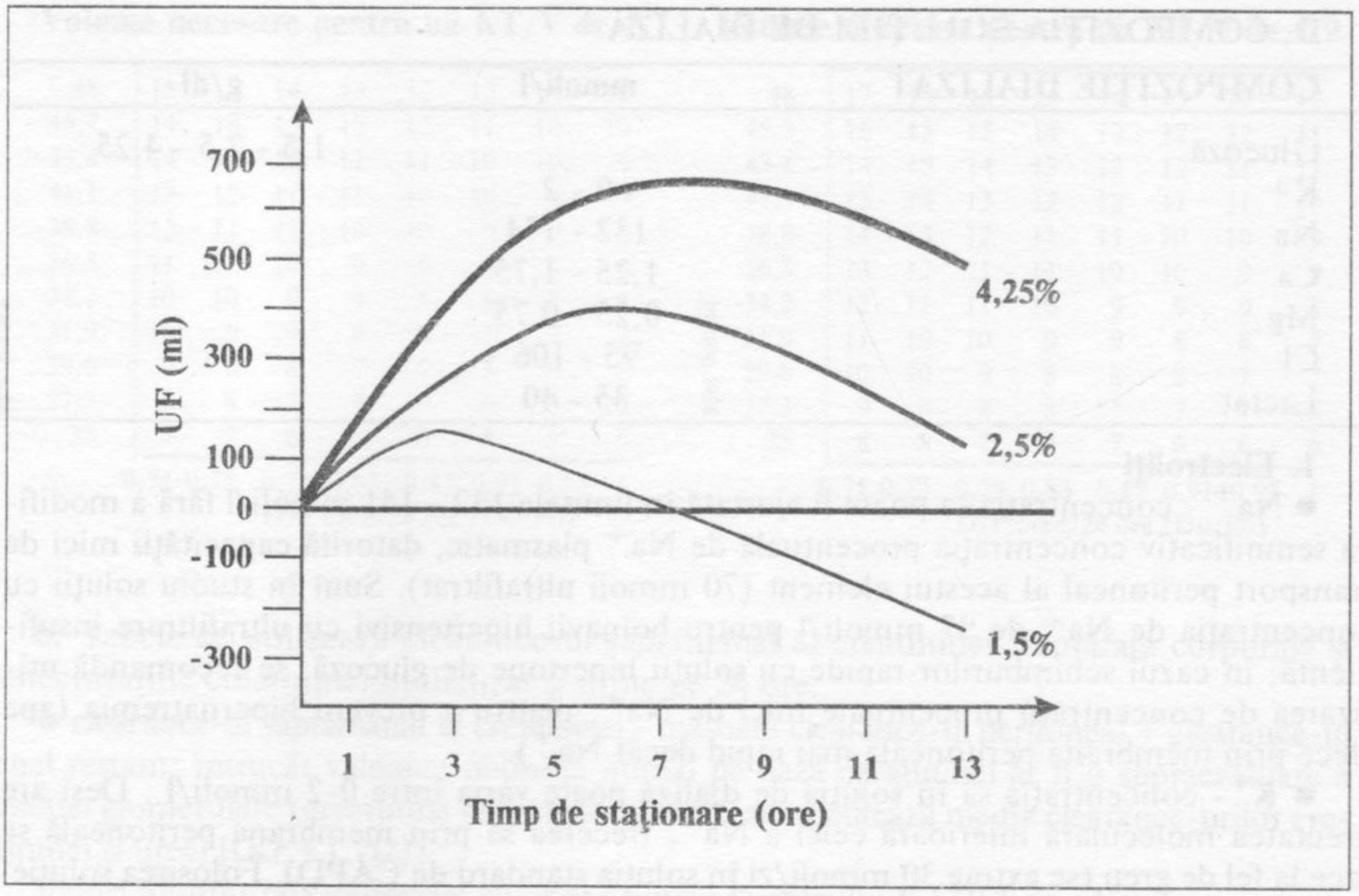
2. Agenţi osmotici

● **Glucoza** - singurul agent osmotic utilizat în prezent, diferenţiază soluţiile standard de dializă după concentraţia lor procentuală: soluţii cu 1,5 , cu 2,5 şi 4,25 g%, corespunzând la 1,36 sau 2,27, respectiv 3,86 g% glucoză anhidră. Ea determină rata ultrafiltrării, care este maximă în primele 2-3 ore şi scade apoi datorită absorbţiei de glucoză, deci a scăderii gradientului osmotic (în ultimele ore predomină absorbţia de lichid, dependentă de fluxul limfatic).

Bolnavii care au rate crescute de absorbţie pentru glucoză au UF inadecvată (în mod normal absorbţia după 6 ore de stagnare este de 60-80% din glucoza instilată peritoneal). Absorbţia glucozei este răspunzătoare pentru aportul energetic excesiv şi pentru hiperglicemia-hiperinsulinemia pacienţilor dializaţi (peak de glucoză şi insulină la 45-90 minute după infuzarea soluţiei). Creşte aterogeneza prin creşterea TG, lipoproteinelor serice; creşte riscul apariţiei DZ.

Concentraţiile intraperitoneale mari de glucoză sunt responsabile de afectarea mecanismelor de apărare locală: în cursul peritonitelor severe glucoza, la concentraţii procentuale mari, glicozilează non-enzimatic proteinele din structura peritoneului (modificări ireversibile).

Conservarea peste intervalul de 18 luni a pungilor cu soluţie de dializă creşte riscul degradării glucozei în compuşi toxici; este luat ca etalon 5- hidroximetrilfurfurolul (5-HMF) care, legat de anioni, poate afecta caracteristicile multor componente tisulare.



● Ca alternativă la glucoză-agent osmotic sunt în studiu:
- glicerolul (biocompatibilitate mai bună, de luat în consideraţie la pacienţii diabetici);
- xilitolul;
- sorbitolul;
- fructoza;
- aminoacizii (risc de creştere a ureei sanguine şi de acidoză; cost crescut);
- albumina (cost ridicat);
- polimerii sintetici (risc de sângerări peritoneale);
- substituenţii plasmei (gelatina, dextran neutru);
- polimeri ai glucozei (poliglucoza);
- peptide.

3. Sisteme tampon

● **Acetatul** - primul utilizat, abandonat azi datorită efectului de scleroză peritoneală, se combină cu CoA sub acţiunea triokinazei, înglobând în reacţie un ion de H^+ (se regenerează bicarbonatul). Acetil CoA intră în diverse reacţii, prin decarboxilare cedând H^+ lanţului respirator şi încheind ciclul de tamponare a acidităţii. Activitatea sa este superioară lactatului, dar este limitată de capacitatea conversiei enzimatice.

● **Lactatul** - utilizat sub formă de L- lactat sau mixtură de D şi L- lactat. Soluţiile standard conţin 35-40 mmoli/l, valoarea maximă fiind mai des utilizată. Efectul tampon este obţinut prin metabolizare pe calea ciclului Krebs (80-85%) sau prin gluconeogeneză (15-20%). Aportul de lactat prin CAPD (0,19 mmoli/kg/h) reprezintă doar 25% din producţia endogenă, neconstituind o problemă de metabolizare la bolnavii cu funcţie hepatică suficientă. Chiar şi ritmul aportului prin IPD (1 mmol/kc/h) poate fi relativ uşor tolerat. Rata absorbţiei este maximă în primele minute şi tinde apoi către zero, aceasta permiţând efectul tampon chiar în schimburile foarte rapide. Absorbţia este totală la orice concentraţie de lactat în soluţia de dializă, cantitatea iniţial introdusă fiind astfel determinantul principal al eficienţei tamponării.

Dupa staţionări îndelungate ale soluţiei în peritoneu are loc procesul de transfer invers, adică al bicarbonatului sanguin către soluţia peritoneală, proces accentuat cu cât rata UF este mai mare.

Efecte adverse:
- afectarea contractilităţii miocardice;
- vasodilataţie periferică;
- dislipidemie;
- afectarea fosforilării celulare;
- efect catabolic;
- D-lactatul produce, în cantităţi mari, disfuncţii cerebrale (confuzie, apatie, depresie, hiperventilaţie).

● **Bicarbonatul** - este sistemul tampon ideal pentru dializa peritoneală, dar dificil de menţinut în soluţie cu Ca^{++}, Mg^{++}, Na^{+} deoarece formează spontan săruri carbonice. Pentru IPD se foloseşte metoda „celor doi curenţi", adică amestecarea unor volume egale de bicarbonat şi acid, care sunt livrate simultan de o pompă. CAPD utilizează un container cu două compartimente, despărţite printr-un perete cu o valvă ce poate fi spartă prin presiune externă, lăsând să se amestece cele două soluţii - de bicarbonat şi de soluţie acidă - doar în momentul folosirii. Absorbţia bicarbonatului la nivel peritoneal este autolimitată.

Avantaje:
- nu produce vasodilataţie peritoneală;
- mai puţine efecte toxice pe celulele mezoteliale - nu afectează secreţia fosfolipidelor;
- nu afectează secreţia de eicosanoizi şi citokine la nivelul macrofagelor.

Ca alternativă tehnică pentru modul de utilizare a soluţiei de bicarbonat se află în studiu combinaţii ale acestuia cu glicilglicina (îl stabilizează fără a avea reacţii adverse).

IV. EFECTE NEDORITE ALE TRATAMENTULUI PRIN DP

A. CAUZE DE BIOINCOMPATIBILITATE A SOLUŢIILOR PENTRU DP

● **hiperosmolaritatea:** citotoxică pe neutrofile, monocite şi inhibitoare pe proliferarea celulelor mezoteliale.

● **concentraţia mare de lactat:** afectează procesele de respiraţie celulară şi fagocitoză la nivelul neutrofilelor, precum şi eliberarea de citokine din macrofage.

● **concentraţia mare de glucoză şi produşii ei de degradare**: citotoxicitate pe neutrofile prin glucoză; afectarea diviziunii şi creşterii fibroblastice prin 5-HO-metil furfural şi aldehide.

● **glicozilarea nonenzimatică a proteinelor:** rezultă produşi (albumină glicozilată) care stimulează eliberarea de citokine fibrogenice din macrofage - TNF, IL-1.

● **urme de substanţe plastice:** stimulează eliberarea de **IL-1α şi β** din monocite - substanţă care ar avea rol în sclerozarea peritoneului.

B. EFECTELE VOLUMULUI SOLUŢIEI INFUZATE

● **creşterea presiunii intraabdominale:** fiecare litru de soluţie instilat creşte presiunea cu 2-3 cmH_2O (creştere mai accentuată la obezi şi vârstnici), măreşte riscul herniilor, disfuncţiilor cardio-pulmonare, hemoroizilor, scurgerilor de dializat. Pentru a nu adăuga şi alţi factori agravanţi, se recomandă prevenirea constipaţiei şi evitarea eforturilor excesive.

● **alterarea funcţiilor respiratorii** - reducerea capacităţii reziduale, mai rar a capacităţii vitale.

● **consecinţe hemodinamice:** instilarea a peste 2 l soluţie produce o creştere cu 98% a presiunii în VCI. Volume de peste 3 l scad dimensiunile diastolice ale ventriculului stâng, mai ales la bolnavii cu hipertrofii ale peretelui ventricular. Ecografic au fost demonstrate scăderi ale capacităţii de umplere, hipertrofia de sept şi/sau hipertrofia concentrică a ventriculului stâng.

● **afectarea fiziologiei naturale a peritoneului** (a secreţiei de surfactant) şi a fluxului fiziologic al fluidului peritoneal (cei 50 ml de fluid cu fagocite macrofage, Ig şi C ce se găsesc în mod normal în cavitatea peritoneală, asigurând lubrefierea viscerelor abdominale şi efectul bactericid).

C. CONSECINŢE METABOLICE

● **pierderi proteice** - sunt datorate permeabilităţii crescute a peritoneului; variază între 5-12 g/24h (65% albumine, 15% IgG, mai puţin IgA, IgM, transferină, C3); depind de concentraţia plasmatică a fiecărui tip proteic; sunt compensate prin scăderea ratei catabolismului proteic şi creşterea sintezei de albumină.

● **pierderi de aminoacizi** - prin difuziune, pierderi apreciate la aproximativ 2 g/zi.

● **încărcarea cu glucoză** - prin absorbţia peritoneală a 100-200 g/24h (circa 50 g/schimb la concentraţia procentuală de 4,25 şi aproximativ 20 g/schimb la 1,5%). Absorbţia variază în funcţie de pacient şi rata UF (scade absorbţia), timpul de staţionare (creşte absorbţia). Anomaliile metabolismului glucozei din IRC sunt accentuate prin CAPD, chiar până la DZ insulino-dependent.

● **hiperlipidemia** uremicului este agravată prin: pierdere proteică, pierdere mai mare de apolipoproteină A faţă de B, încărcare glucidică, scăderea activităţii lipoproteinlipazei tisulare cu creşterea lipoproteinei A. Profilul lipidic al pacienţilor cu CAPD:

- colesterol normal sau discret crescut;
- scăderea HDL;
- creşterea marcată a LDL, TG, apolipoproteinei B.
- creşterea riscului aterogenic (similar HD) măsurat prin **indicatori** ca:
  - raport apo A / apo B - crescut;
  - raport col/HDL - crescut;
  - lipoproteina A > 30mg%;
  - hiperTG;
  - hiperinsulinemie;
  - acumulare de chilomicroni în circulaţie;
  - creşterea produşilor de glicozilare proteică;

Se încearcă terapia cu inhibitori ai HMG CoA reductazei.

● **pierderi de vitamine** - B_1, B_6, acid folic, vitaminele C şi D; se vor adăuga în dieta zilnică: 30 mg vitamina B_1, 10 mg vitamina B_6, 0,5 mg acid folic, 100 mg vitamina C, vitamina B_{12} la bolnavii cu tratamente îndelungate.

D. MANIFESTĂRI DIGESTIVE

Scăderea apetitului bolnavilor dializaţi peritoneal poate combina ca etiologie hiperglicemia constantă şi dializa insuficientă (ultima se asociază cu greaţă şi vărsături).

E. PROCEDURĂ LABORIOASĂ PENTRU PACIENT - majoritatea bolnavilor preferă CCPD.

F. FACTORI ECOLOGICI - cantitate mare de reziduuri.

V. REZULTATE CLINICE ŞI APRECIEREA EFICIENŢEI DP

Rezultatele clinice sunt comparabile celor obţinute prin HD, cu avantajul unui control mai bun al anemiei secundare. Mortalitatea este de 17%/an, diabeticii având gradul de risc multiplicat cu 10 faţă de normoglicemici. Un procent considerabil de bolnavi sunt transferaţi la alte proceduri de dializă, în principal către HD, datorită infecţiilor nestăpânite, dializei insuficiente sau inadaptării la tehnica de schimb. Aprecierea momentului în care se impune renunţarea la dializa peritoneală în favoarea altei tehnici se face punând în balanţă rezultatele clinice pozitive/magnitudinea reacţiilor adverse, precum şi prin utilizarea indicatorilor de apreciere a eficienţei.

A. REZULTATE CLINICE

1. Controlul uremiei - nivelurile scad rapid după începerea procedurii, stabilindu-se la valori de 70-90 mg% uree şi 9-12 mg% creatinină, cu electroliţi şi bicarbonat actual în limite normale.

2. Controlul TA - hipervolemia este prevenită continuu prin ultrafiltrare pe baza gradientului osmotic.

Avantaje:

- nu există jocuri mari hemodinamice, încărcare mare şi ultrafiltrare brutală, cu reacţii hipertensive secundare, ca în cazul HD;
- se păstrează mult mai uşor greutatea uscată a bolnavului (posibilitatea de a extrage zilnic, lent, 100-200 mmoli Na^+);
- scade necesarul de EPO, cu scăderea reacţiilor adverse (HTA).

Dezavantaje:

- scăderea, în timp, a capacităţii de extracţie a Na^+ prin scleroză peritoneală şi creşterea reabsorbţiei limfatice;
- unele droguri antiHTA afectează transportul peritoneal: nifedipina şi enalaprilul cresc clearance-ul creatininei, β2-microglobulinei, glucozei, producând şi o scădere a ratei ultrafiltrării.

3. Controlul anemiei - mult mai bun decât în HD, prin:

- reducerea hipervolemiei;
- prelungirea DMV a eritrocitelor;
- îmbunătăţirea eritropoiezei prin îndepărtarea inhibitorilor toxici;
- creşterea producţiei de eritropoietină, probabil şi prin secreţia sa de către macrofagele peritoneale stimulate de iritaţia peritoneală;
- mai buna păstrare a funcţiei renale reziduale;

Administrarea de eritropoietină este preferabil a se face tot s.c., având o mai bună biodisponibilitate (sunt necesare doze mai mici) decât pe cale intraperitoneală; se injectează de 2 sau 3 ori pe săptămână, după protocoale similare celor din HD, cu aceleaşi reacţii adverse. Episoadele de peritonită se asociază cu o scădere a valorilor hematocritului şi revenirea lor după aproximativ o lună, fără tratament.

4. Osteodistrofia renală - nu există evidenţa unor diferenţe între CAPD şi HD în această privinţă. Se urmăreşte:

- corectarea hiperfosfatemiei: din cei 1200 mg ingeraţi cu o dietă normoproteică, peritoneal se scot 300 mg; restul se excretă intestinal, proces ce poate fi stimulat eventual cu administrare de chelatori de fosfaţi - $CaCO_3$ (care impune o reducere a valorii Ca^{++} în soluţia de dializă pentru prevenirea hipercalcemiei).
- controlul calcemiei
- administrarea metaboliţilor activi ai vitaminei D_3.

5. Îmbunătăţirea statusului nutriţional şi a calităţii vietii: 60% din bolnavii malnutriţi ce încep dializa peritoneală revin la un status nutriţional normal în primele 3 luni de tratament, printr-un aport proteic de peste 1,2 g/kg/zi (crescut în raport cu creşterea ponderală şi în cursul episoadelor de peritonită). Nivelul albuminei serice este considerat metodă de rutină pentru controlul aportului proteic.

B. PARAMETRI PENTRU APRECIEREA EFICIENŢEI DIALIZEI

1. Creatininemia sub 12 mg%.
2. Valori normale ale electroliţilor serici: Ca^{++}, Mg^{++}, PO^{3-}_4.
3. Viteze de conducere nervoasă stabile.
4. Albuminemie normală.
5. Clearance-ul de creatinină rezultat din sumarea clearance-ului peritoneal cu cel renal restant:

Cp (l/zi) = Dcr x DDV/Pcr

Dcr = concentraţia creatininei în soluţia de dializă evacuată
DDV= volumul soluţiei de dializă evacuate
Pcr = concentraţia plasmatică a creatininei

Cr (l/zi) = Ucr x Vu/Pcr

Ucr = concentraţia creatininei urinare
Vu = volumul urinar zilnic
Pcr = concentraţia creatininei plasmatice

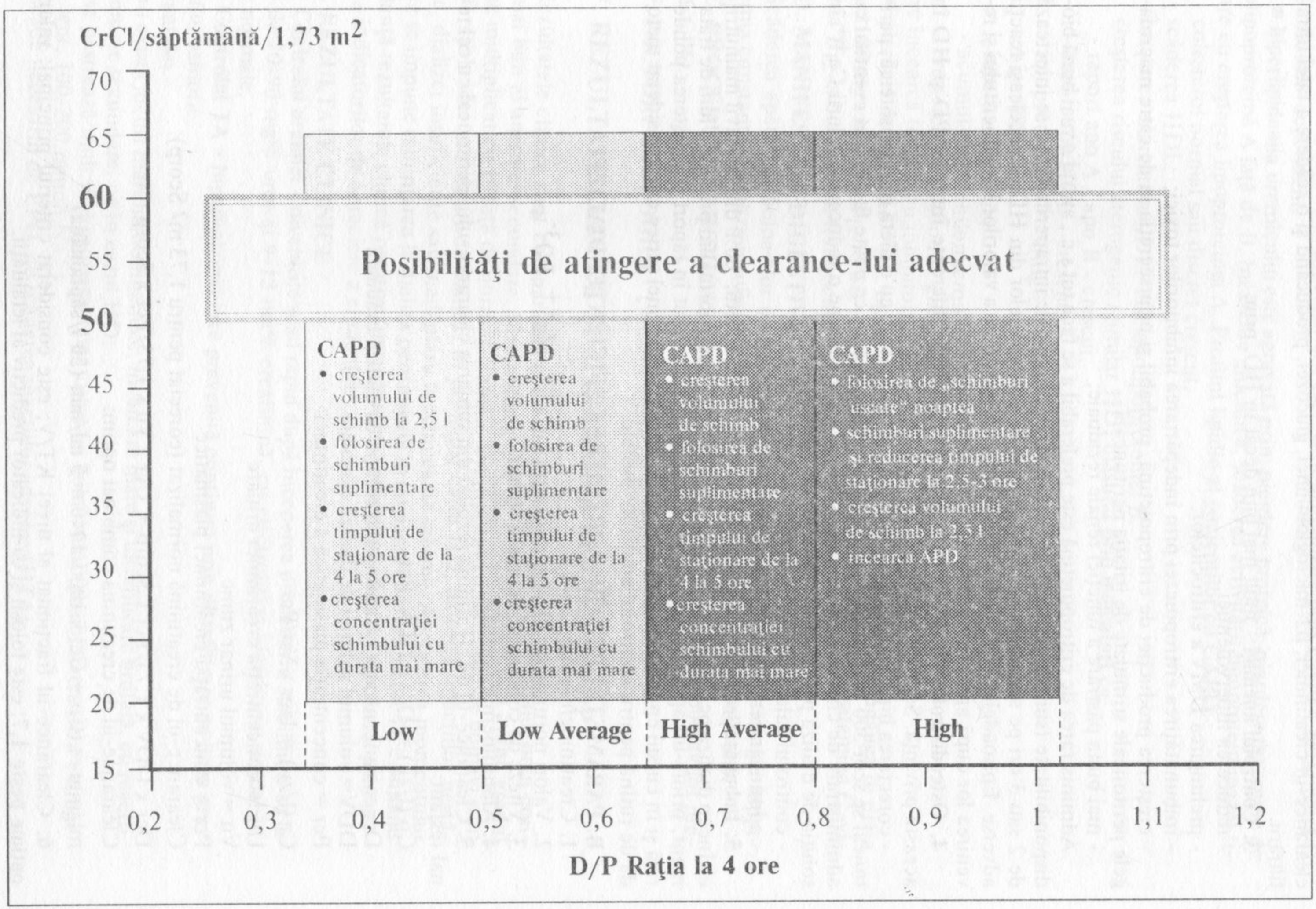
Clearance-ul de creatinină normalizat (corectat pentru 1,73 m^2 Scorp):

Dcr x DDV x 1,73/Pcr x Scorp + Ucr x Vu x 1,73/Pcr x Scorp

Clearance-ul de creatinină combinat optim:

ml/min = (Cp + Cr) x 1000/1440 = **5 ml/min (50 l/săptămână)**

6. Clearance-ul fracţionat al ureei KT/V; este considerat criteriul principal; **valori optime peste 1,7**; este folosit şi ca indicator predictiv al letalităţii.


CrCl/săptămână/1,73 m2
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
Posibilităţi de atingere a clearance-lui adecvat
CAPD
• creşterea volumului de schimb la 2,5 l
• folosirea de schimburi suplimentare
• creşterea timpului de staţionare de la 4 la 5 ore
• creşterea concentraţiei schimbului cu durata mai mare
CAPD
• creşterea volumului de schimb
• folosirea de schimburi suplimentare
• creşterea timpului de staţionare de la 4 la 5 ore
• creşterea concentraţiei schimbului cu durata mai mare
CAPD
• creşterea volumului de schimb
• folosirea de schimburi suplimentare
• creşterea timpului de staţionare de la 4 la 5 ore
• creşterea concentraţiei schimbului cu durata mai mare
CAPD
• folosirea de „schimburi uscate" noaptea
• schimburi suplimentare şi reducerea timpului de staţionare la 2,5-3 ore
• creşterea volumului de schimb la 2,5 l
• încearcă APD
Low
Low Average
High Average
High
0,2
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
0,8
0,9
1
1,1
1,2
D/P Raţia la 4 ore

V = volumul de distribuţie a ureei (apa totală din organism calculată prin formula Watson)
T = timp de dializă (24h în CAPD)
K = clearance-ul ureei

7. Rata de catabolism proteic (PCR) - apreciază necesarul de aport proteic; **optim peste 1** g/zi = 10,76 (Gn + 1,46), unde G = mg uree în (U + D)/1440

8. Coeficientul de transfer al masei: caracteristica membranei, reprezintă clearance-ul peritoneal la un moment dat **(optim 15-20%)**.

9. TEP - vezi caracteristicile membranei peritoneale şi schema TEP.

În funcţie de valoarea obţinută la TEP şi de clearance-ul de creatinină urmărit vor fi făcute modificările în regimul de dializă (creşterea eficienţei ultrafiltrării sau a schimburilor de solviţi).

VI. OPŢIUNEA TERAPEUTICĂ ÎN SUPLINIREA FUNCŢIEI RENALE

Alegerea modalităţii de dializă aparţine pacientului, după ce acestuia i se vor fi prezentat avantajele şi dezavantajele fiecărui tip de tratament. Hemodializa rămâne modalitatea preponderentă în cadrul tehnicilor de supleere renală, preferată pentru o serie de avantaje pe care le prezintă faţă de CAPD. Orientarea către CAPD este de dorit la anumite categorii de pacienţi fie datorită dificultăţilor de tehnică, fie datorită riscurilor majore ale HD sau disconfortului acestei practici:

- diabetici - abord vascular dificil; risc de hemoragie intraoculară prin jocurile hemodinamice şi heparinizarea din cursul HD;
- copii - necesită independenţă pentru desfăşurarea procesului educaţional;
- vârstnici - se deplasează cu dificultate;
- bolnavi cu patologie cardiovasculară importantă - suportă cu dificultate modificările hemodinamice intradialitice;
- infectaţi HAV, HIV - în HD reprezintă un risc major pentru personal şi pentru ceilalţi pacienţi;
- bolnavi cu domiciliul situat la distanţă mare de un centru de dializă;
- bolnavi cu perspectivă apropiată de transplant renal.

Avantajele CAPD

- Costul scăzut - nu mai este acceptat printre avantajele acestei tehnici. Preţul mic al materialelor de DP şi necesarul redus de personal sunt compensate de costul antibioticelor şi al spitalizării în cursul episoadelor de peritonită (spitalizarea este mai frecventă decât la bolnavii hemodializaţi).
- Menţine parametrii biomorali (uree, creatinină, electroliţi) la valori constante, fără variaţiile hemodinamice şi hidroelectrolitice care dau dezechilibre intradialitice în HD.
- Deteriorare mai lentă a funcţiei renale, comparativ cu HD (lipsesc jocurile hemodinamice cu efect negativ pe vascularizaţia glomerulară).
- Control mai bun al anemiei (lipsesc pierderile datorate conectării în HD).
- Amiloidoza de dializă se consemnează cu incidenţă şi amplitudine reduse faţă de HD.
- Libertate de mişcare.
- Duratele de supravieţuire sunt comparabile la bolnavii din CAPD şi HD.

Integrând aceste date, viziunea actuală este de a privi CAPD ca pe o modalitate de tratament de durată medie-scurtă (1-5 ani), care este de ales în unele situaţii şi care va fi practicată până la încetarea dializei sau până la trecerea la HD (1/10 bolnavi sunt transferaţi la HD).

VII. COMPLICAŢIILE DIALIZEI PERITONEALE

A. DIALIZA INEFICIENTĂ - sugerată prin semne clinice şi determinări de laborator: anorexie, vărsături, astenie fizică, scăderea valorilor hemoglobinei sub 9 g% (în lipsa

sângerărilor), creatininemie > 12.5 mg/; neuropatie periferică, pericardită, scădere progresivă în greutate. **Cauzele** pot fi:

- deteriorarea funcţiei renale restante, fără ajustarea compensatorie a regimului de dializă;
- nerespectarea numărului şi tehnicii schimburilor;
- alterarea capacităţii de transport peritoneal.

Imposibilitatea rezolvării acestor probleme impune trecerea pacientului pe HD.

B. MALNUTRIŢIA

Starea de nutriţie este monitorizată prin efectuarea unui bilanţ clinic şi bioumoral (greutatea corporală, albuminemia, rata de generare a ureei) la interval de 6 luni. Etiologia malnutriţiei include:

- anorexia datorată subdializării, cu scăderea aportului proteic;
- anomalii biochimice - scăderea nivelurilor aminoacizilor serici, mai ales ale triptofanului;
- peritonite (favorizează pierderi proteice prin soluţia de dializă) sau alte stări hipercatabolice.

C. INSUFICIENŢA DE MEMBRANĂ - manifestată prin semne care atestă pierderea capacităţii de ultrafiltrare (încărcare lichidiană) şi semne de dializă insuficientă. Printre **cauze** se enumeră: peritonite repetate cu sclerozare a membranei, aderenţe peritoneale, absorbţia limfatică excesivă. TEP reprezintă metoda principală de diagnosticare; în funcţie de rezultatele sale, se descriu trei tipuri de anomalii de transport:

- **tipul I:** 80% cazuri - capacitate înaltă de transport **(hi)**, cu creşterea transportului glucozei şi influenţarea negativă a ultrafiltrării; se va creşte frecvenţa scimburilor şi se va administra fosfatidilcolină (oral sau intraperitoneal);
- **tipul II:** transportori **lo** prin inflamaţie cronică peritoneală sau aderenţe; unele cazuri au soluţie chirurgicală;
- **tipul III:** transportori **lo** prin absorbţie limfatică excesivă.

Eşecul tentativelor de remediere a acestor probleme impune trecerea la HD.

D. COMPLICAŢII CARDIOVASCULARE

Reprezintă cauza principală de deces; apar cu aceeaşi frecvenţă ca la hemodializaţi. Sunt secundare bolii de bază sau predispoziţiilor genetice şi accentuate de factorii de risc cardiovascular proprii DP. Se descriu:

- insuficienţă ventriculară stângă - prin HTA, ultrafiltrare insuficientă;
- tulburări de ritm - pe HVS preexistentă, diselectrolitemii (mai rare decât în HD);
- sincope reflexe - la primele infuzii de soluţie de dializă; sunt prevenite prin administrare de antimuscarinice;
- ateroscleroză sistemică - prin hipercolesterolemie, HTA şi hipercoagulabilitate sanguină (datorată excesului de fibrinogen, factor VII, inhibitori de activator al plasminogenului); frecvenţă crescută la diabetici;
- hipotensiune cronică - prin pierderi de sodiu în dializat şi restricţie inadecvată de sodiu alimentar; este accentuată de neuropatia autonomă a diabeticilor.

E. ALTE COMPLICAŢII

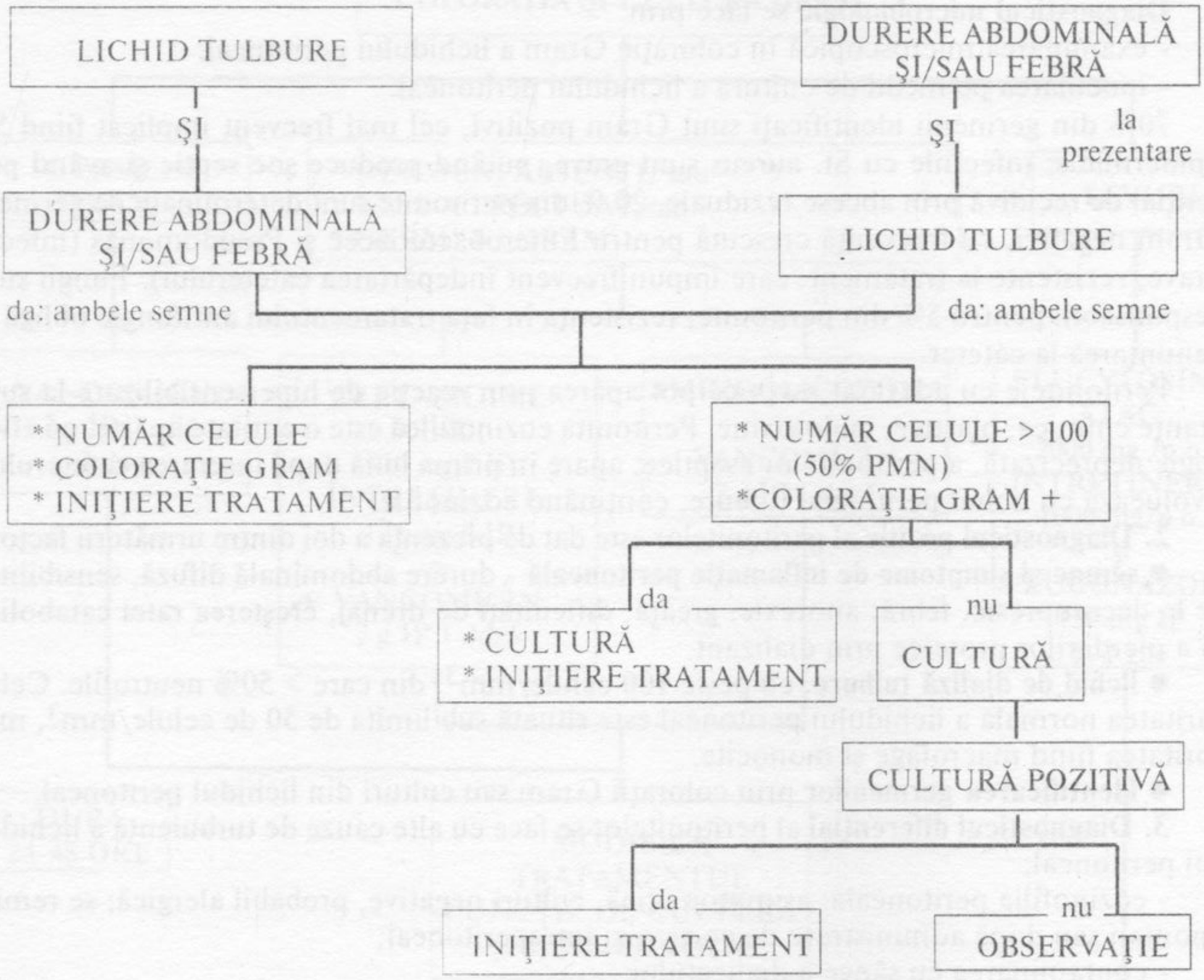
- dureri lombare persistente;
- obezitate;
- amiloidoză - prin creşterea nivelului seric al beta2microglobulinei;
- boala polichistică renală dobândită;
- sleep-apneea;
- stări hiperosmolare;
- litiază renală;
- eozinofilie - în CCPD.

F. PERITONITELE

Sunt cele mai frecvente şi mai grave complicaţii ale dializei peritoneale; sunt pe primul loc între cauzele de spitalizare (50%) şi între cauzele ce impun trecerea la HD. Rata de apariţie este înaltă la pacienţii cu CAPD, scade la CCPD, fiind de 3-5 ori mai mică în cazul IPD.

SUSPICIUNEA DE PERITONITĂ

EXAMENUL CLINIC ŞI DE LABORATOR AL PACIENTULUI DIALIZAT PERITONEAL



1. Patogeneza peritonitelor implică dezvoltarea germenilor la nivelul cavităţii peritoneale, favorizată de condiţiile locale oferite de lichidul peritoneal hiperosmolar şi acid (cu efect cert inhibitor asupra funcţiei fagocitare, asupra capacităţii de opsonizare - scăderea C3 şi IgG). Calea de contaminare este endogenă sau exogenă:

- contaminări la locul de conectare
  - Staphilococcus epidermidis;
  - Staphilococcus aureus;
  - Actinobacter.
- infecţii ale locului de ieşire şi/sau ale tunelului subcutanat
  - Staphilococcus epidermidis;
  - Staphilococcus aureus;
  - Pseudomonas;
  - Proteus;
  - Fungi - Candida, Fusarium.
- infecţii transmurale (prin peretele intestinal); asociate cu diverticulite, apendicite, colecistite cu:
  - Germeni Gram negativi - E. Coli, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Actinobacter, Citrobacter;
  - Anaerobi - Bacteroides fragilis;
  - Fungi.
- contaminări hematogene
  - Streptococcus;
  - Mycobacterium tuberculosis.

● contaminări ascendente (de la nivel genital, la femeie)
- Pseudomonas;
- Lactobacillus;
- Fungi.

Diagnosticul microbiologic se face prin:
- examinarea microscopică în coloraţie Gram a lichidului peritoneal;
- inocularea pe medii de cultură a lichidului peritoneal.

70% din germenii identificaţi sunt Gram pozitivi, cel mai frecvent implicat fiind St. epidermidis; infecţiile cu St. aureus sunt grave, putând produce şoc septic şi având potenţial de recidivă prin abcese reziduale. 20 % din peritonite sunt determinate de germeni Gram negativi, cu frecvenţă crescută pentru Enterobacteriacee şi Pseudomonas (infecţii grave, rezistente la tratament, care impun frecvent îndepărtarea cateterului). Fungii sunt responsabili pentru 5% din peritonite; rezistenţa în faţa tratamentului antifungic obligă la renunţarea la cateter.

Peritonitele cu adevărat aseptice pot apărea prin reacţie de hipersensibilizare la substanţe chimice, plastice, endotoxine. Peritonita eozinofilică este o entitate aparte, cu etiologie neprecizată, a peritonitelor aseptice; apare în prima lună după inserarea cateterului, evoluează cu lichid peritoneal tulbure, conţinând eozinofile.

2. Diagnosticul pozitiv al peritonitelor este dat de prezenţa a doi dintre următorii factori:

● **semne şi simptome de inflamaţie peritoneală** - durere abdominală difuză, sensibilitate la decompresie, febră; anorexie, greaţă, dificultăţi de drenaj, creşterea ratei catabolice şi a pierderilor proteice prin dializant.

● **lichid de dializă tulbure,** cu peste 100 celule/mm^3, din care > 50% neutrofile. Celularitatea normală a lichidului peritoneal este situată sub limita de 50 de celule/mm^3, majoritatea fiind macrofage şi monocite.

● **identificarea germenilor** prin coloraţii Gram sau culturi din lichidul peritoneal.

3. Diagnosticul diferenţial al peritonitelor se face cu alte cauze de turbulenţă a lichidului peritoneal:
- eozinofilia peritoneală: asimptomatică, culturi negative, probabil alergică; se remite spontan sau după administrare de corticoizi intraperitoneal;
- contaminarea cu sânge a dializatului;
- fibrină în lichidul peritoneal;
- contaminarea limfatică;
- inflamaţii intestinale: colecistite, pancreatite, apendicite, salpingite;
- diaree.

4. Tratamentul peritonitelor

Toate variantele terapeutice standardizate se bazează pe continuarea schimburilor şi administrarea (intraperitoneal, parenteral sau oral) de antibiotice; extragerea cateterului este rezervată situaţiilor particulare.

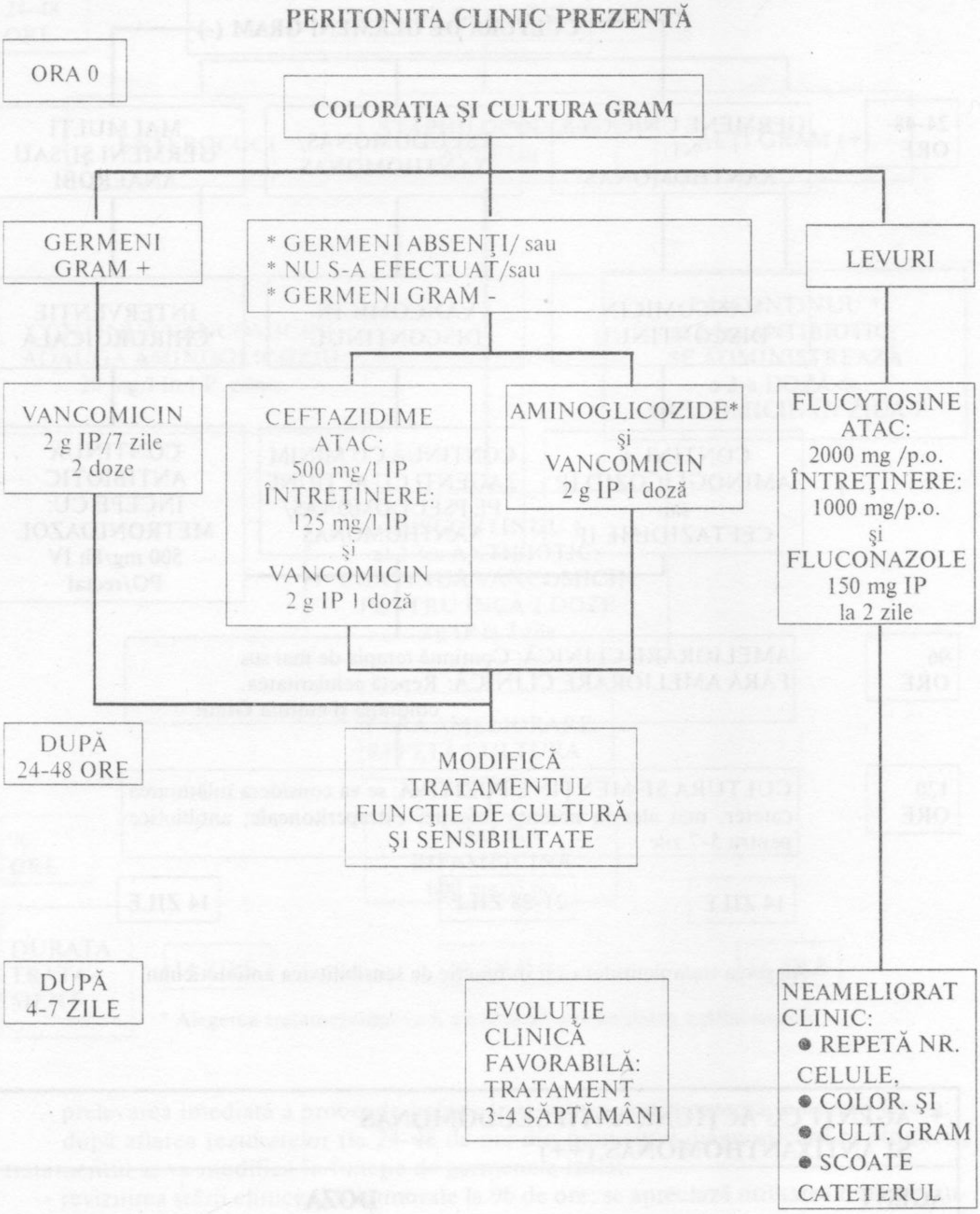
● **Lavajul peritoneal**, practicat în anii de început ai DP, nu mai reprezintă un procedeu recomandat; are efect negativ asupra mecanismelor de apărare locală. Indicaţie exclusivă - peritonita fecaloidă.

● **Reducerea timpului de staţionare a lichidului în peritoneu**, prin creşterea frecvenţei schimburilor, are efect benefic. Inflamaţia peritoneală creşte permeabilitatea peritoneală, cu creşterea reabsorbţiei (deci contracararea ultrafiltrării) - efect nefast la cei cu necesar mare de ultrafiltrare.

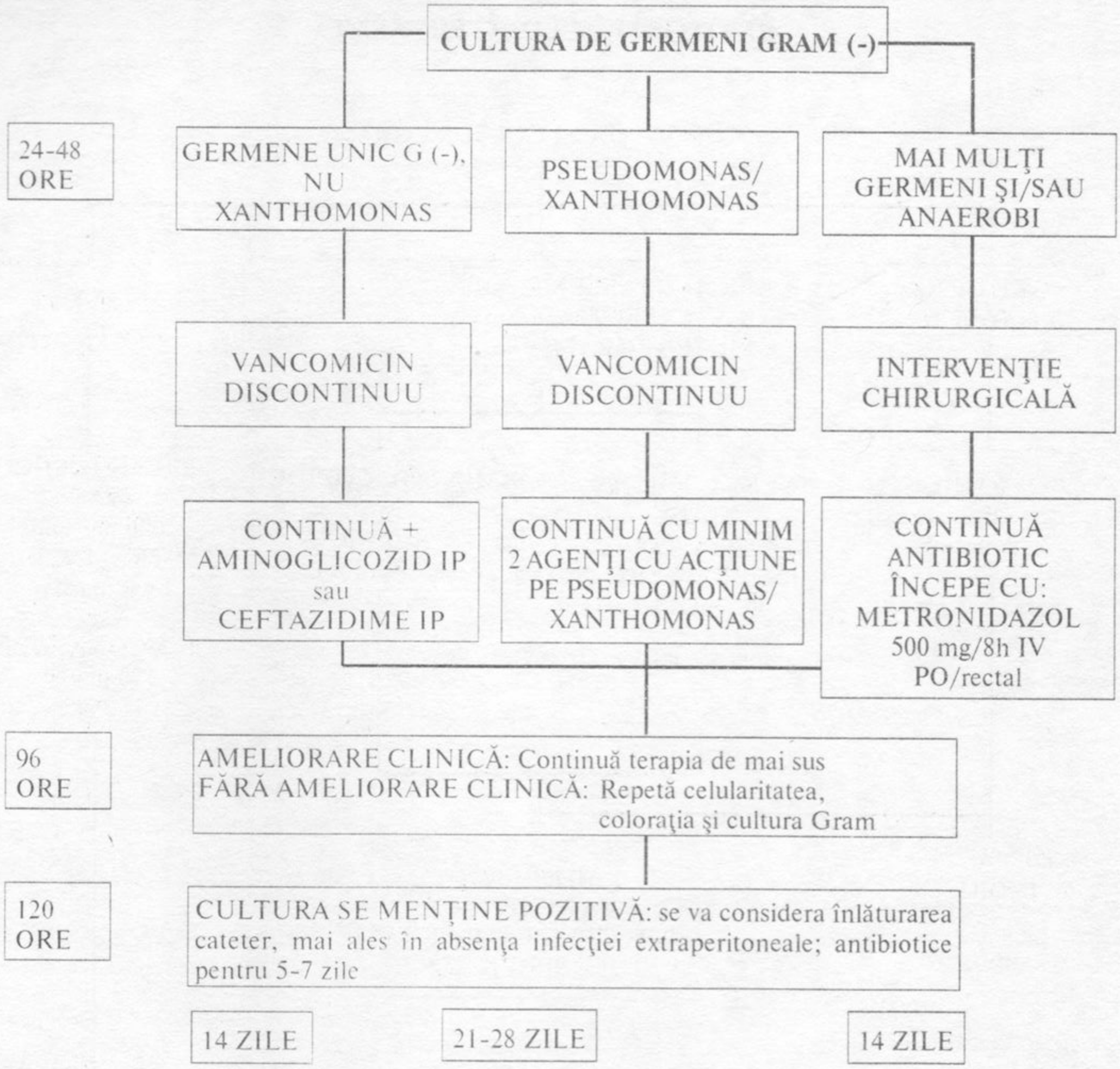
● **Utilizarea agenţilor trombolitici** - streptokinaza, urokinaza - este recomandată în unele peritonite recurente sau rebele la antibioterapie.

Argument pro: pot îndepărta „biofilmul" creat la suprafaţa cateterului. Argumente contra: superioritatea practicii de extragere a cateterului şi frecvenţa efectelor adverse: durere, febră, sindrom pseudo-peritonitic.

● **Tratamentul antibiotic** se efectuează după protocoale ce parcurg trepte standardizate:
- până la identificarea germenilor implicaţi se alege un antibiotic cu spectru larg sau asocieri de antibiotice;



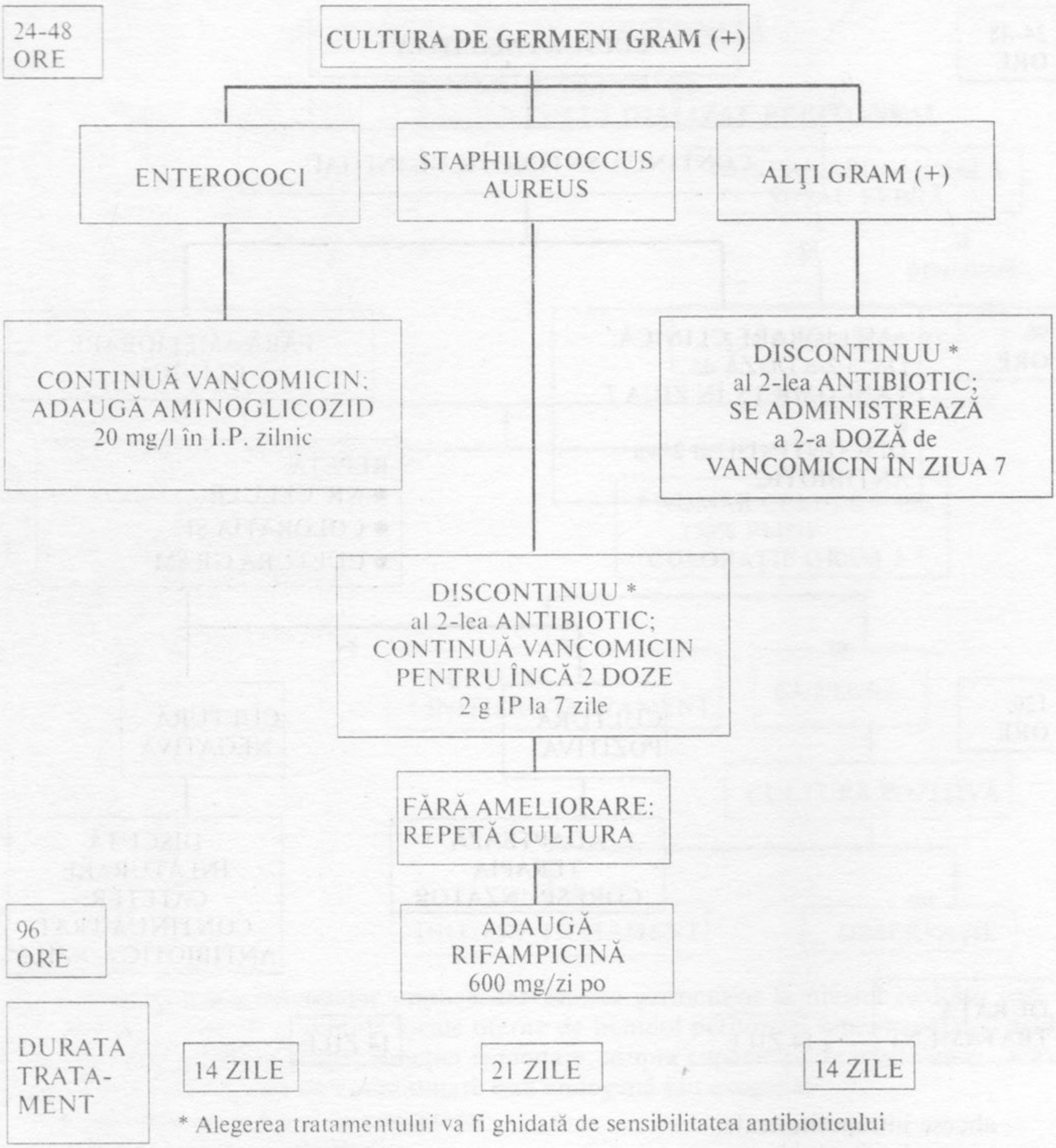
*	Doza intermitentă	Doza continuă
Gentamicină/Tobramicină/ Netilmicină/ Amikacină	20 mg/l 60 mg/l	4-8 mg/l 6-12 mg/l



* Alegerea tratamentului va fi în funcţie de sensibilitatea antibioticului

+ AGENŢI CU ACŢIUNE ANTIPSEUDOMONAS ŞI ANTIXANTHOMONAS (++)

AGENT	DOZA
1. Ceftazidima	125 mg/l IP
2. Piperacilin	4 g/12 ore IV
3. Ciprofloxacin	750 mg de 2 ori/zi po
4. Aztreonam	ATAC: 500 mg/l ÎNTREŢINERE: 250 mg/l IP
5. Imipenam	ATAC: 500mg/l ÎNTREŢINERE: 100 mg/l IP
6. Sulfametoxazol/ Trimethoprin (++)	ATAC: 1600mg/l ÎNTREŢINERE: 200/40 mg/l IP
7. Minocycline (++)	100 mg de 2 ori/zi po
8. Aminoglicozide	Se creşte la 6-8 mg/l IP

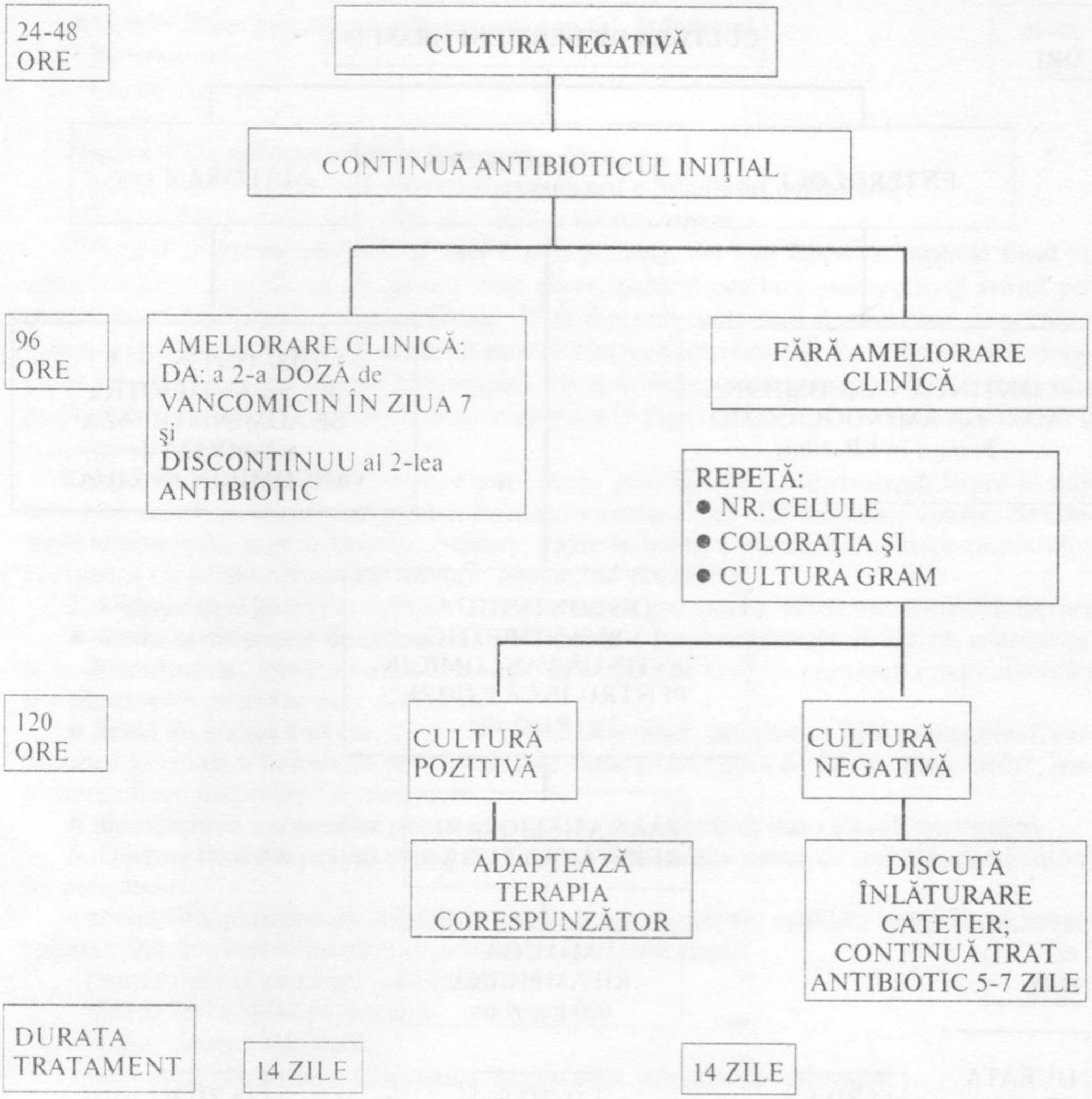


- prelevarea imediată a probei de lichid, apoi culturi, antibiogramă, coloraţii Gram;
- după aflarea rezultatelor (la 24-48 de ore din momentul diagnosticării peritonitei), tratamentul se va modifica în funcţie de germenele izolat.
- revizuirea stării clinice şi bioumorale la 96 de ore; se apreciază utilitatea tratamentului, continuarea sau modificarea sa;
- antibioterapia va dura 5-7 zile după clarificarea fluidului peritoneal sau după obţinerea primei culturi negative; în infecţii grave se poate ajunge la 21, chiar 28 de zile de tratament;

Administrarea antibioticelor în APD se face printr-o doză de încărcare pe cale intravenoasă, urmată de întreţinere prin doze intraperitoneale identice cu cele din CAPD. Pentru bolnavii cu IPD administrarea se face intraperitoneal, în cursul dializei, fără administrare suplimentară în zilele fără dializă. În CCPD, bolnavii primesc antibiotice la fiecare schimb, inclusiv cel de durată lungă din cursul zilei.

● **Îndepărtarea cateterului** este o manevră la care se recurge „in extremis". Există **indicaţii absolute:**

- peritonite ce persistă după 5-7 zile de tratament adecvat;



- abcese intraperitoneale;
- peritonite fecaloide;
- recăderi cu acelaşi germene;
- recăderi frecvente.

Indicaţii relative:

- peritonite fungice;
- peritonitele TBC.

După extragerea cateterului infectat, se recomandă o perioadă de 2-3 săptămâni de pauză până la implantarea unui nou cateter peritoneal, timp în care bolnavului i se va monta cateter femural sau subclavicular şi va fi hemodializat.

5. Complicaţiile peritonitelor

• **acute** - datorate alterării de moment a permeabilităţii peritoneale, având ca rezultate diminuarea ultrafiltrării şi dezechilibrul transportului de solviţi:

- HTA, edem pulmonar, insuficienţă cardiacă globală;
- diselectrolitemii - hipofosfatemie, hipocalcemie;
- hipoproteinemie - prin pierdere proteică şi catabolism crescut - cu consum de proteine proprii.

• **pe termen lung** - datorate dezvoltării de aderenţe intraperitoneale:

SUSPICIUNE DE PERITONITĂ RECURENTĂ

DIAGNOSTIC CLINIC DE PERITONITĂ

COLORAȚIA ŞI CULTURĂ GRAM

ORA 0

GERMENI GRAM (+)

* GERMENI ABSENȚI/
* NU S-A EFECTUAT/
* GERMENI GRAM (-)

LEVURI

VANCOMICIN
2 g IP/7 zile

VANCOMICIN
2 g IP/7 zile

\+

AMINOGLICOZID
20 mg/l IP
zilnic

\+

CEFTAZIDINE
ATAC: 500 mg/l IP
INTR.: 125 mg/l IP

FLUCYTOSINE
ATAC: 2000 mg p.o.
INTR. 1000 mg/zi p.o.
ŞI
FLUCONAZOLE
150 mg IP/2 ZILE

Trat.
4-7 zile
FĂRĂ
AMELIORARE:
ÎNLĂTURĂ
CATETER

24
ORE

CÂȚIVA GRAM (+)

CÂȚIVA GRAM (-)

ENTEROCOCI

STAPHILOCOCCUS AUREUS

ALȚI GRAM (+)

UN SINGUR GRAM (-)

PSEUDOMONAS XANTHOMONAS

Continuă
VANCOMICIN

Continuă
AMINOGLICOZID
sau
CEFTAZIDIME
D/C VANCOMICIN

Înlătură
cateter
Trat. cu
minim 2
medicam.
cu acţiune
anti-
pseudomonas &
antixanthomonas

Adaugă
AMINOGLICOZID
200 mg/l IP
zilnic

Începe
RIFAMPICINĂ

Înlătură
CATETER

96
ORE

FĂRĂ AMELIORARE:
Repetă nr. celulelor, coloraţia Gram şi cultura
Înlătură cateterul

AMELIORARE PREZENTĂ:
Continuă tratamentul
4-7 săptămâni

- pierderea capacităţii de ultrafiltrare şi transfer, prin scleroză peritoneală; necesită schimbarea modului de dializă.

Mortalitatea prin peritonită reprezintă aproximativ 10% din totalul deceselor la dializaţii peritoneal (majoritatea fiind bolnavi cu tare asociate, mai ales diabetici).

6. Prevenirea peritonitelor

Cea mai importantă metodă de profilaxie este respectarea tehnicii de dializă: mediu igienic, dezinfectarea suprafeţelor înaintea fiecărui schimb, respectarea procedurii de schimb (fără manevre în plus) şi îngrijirea corectă a cateterului.

Utilizarea sistemelor discontinue cu dublu sistem de pungi în Y (cu sau fără dezinfectant înglobat), precum şi a tehnicii „flush before you fill" (spală înainte de a umple) a dus la scăderea substanţială a ratei peritonitelor cu germeni Gram (+).

Antibioterapia profilactică pe scară largă nu şi-a dovedit utilitatea; este practicată numai în următoarele situaţii:

- înaintea inserţiei cateterului: Vancomicina 500 mg i.v.;
- după intervenţii stomatologice: Penicilină;
- după colonoscopie: orice antibiotic cu spectru incluzând germeni Gram negativi;
- purtători nazali de stafilococ: Rifampicină oral.

7. Peritonita sclerozantă încapsulată

Reprezintă o formă de inflamaţie cronică a peritoneului care duce la formarea unui perete dens de ţesut fibro-conjunctiv ce înconjoară intestinul ca o coajă. Etiologia este incertă. Au fost semnalaţi ca **factori de risc**:

- factori ce depind de tehnica CAPD: acetatul din soluţia de dializă, soluţii de dializă hipertone, clorhexidina, cateterul, produşii de degradare ai glucozei;
- peritonitele infecţioase: recurente, severe, cu piocianic, subclinice trenante;
- medicamente: betablocante;
- intervenţii abdominale multiple.

Progresia bolii este, de cele mai multe ori, lentă, fiind descrise şi cazuri rare rapid progresive. În patogeneză sunt implicate IL-1 şi PGI_2, hipersecretate de către macrofagul peritoneal stimulat prin iritaţie locală. Este stimulată atât proliferarea fibroblastică, cât şi pierderea de activator al plasminogenului din celulele mezoteliale, ambele având ca efect fibroza locală.

Investigaţii utile pentru diagnostic:

- radiografia abdominală pe gol - semne de obstrucţie intestinală;
- pasajul baritat - dilataţia duodenului şi a jejunului, cu deformare circulară, cu contur regulat;
- ecografie şi CT - ascită încapsulată, anse aderente.

Manifestările clinice pot fi:

- scăderea capacităţii de ultrafiltrare cu semne de hipervolemie;
- dureri abdominale;
- vărsături;
- ocluzie intestinală - poate fi letală (aproximativ 20% din cazuri).

Este cauză primară de deces atunci când se complică cu malnutriţie severă sau/şi sepsis (50-80% mortalitate, chiar după renunţarea la cateter).

VIII. DIALIZA PERITONEALĂ ÎN REGIM DE URGENŢĂ

A. INDICAŢII

1. IRA - cu excepţia formelor hipercatabolice;
2. iniţierea dializei la uremicii cronici;
3. bolnavi dializaţi peritoneal spitalizaţi pentru afecţiuni intercurente;
4. insuficienţa cardiacă congestivă;
5. pancreatita acută;

6. hipotermia accidentală;
7. plasmafereza;
8. tratamentul crizelor metabolice în cadrul unor anomalii metabolice congenitale (hiperamoniemia neonatală, acidemia propionică, acidemia metilmalonică).

B. CĂI DE ACCES

1. Montarea cateterului rigid după următorul protocol:

- pregătirea pacientului - golirea vezicii şi a intestinului, administrarea unui sedativ (5 mg Diazepam oral);
- mediu chirurgical - sală de operaţie;
- anestezie cu xilină 2%;
- incizia la piele - 2-3 mm - efectuată pe linia mediană, la 2-3 cm subombilical;
- introducerea cateterului prin incizie; se orientează către coccis, în timp ce pacientul este rugat să destindă abdomenul; când este învinsă rezistenţa peritoneului se va retrage stiletul, continuând să se insere cateterul până ce pacientul va semnala o senzaţie de presiune pe vezică sau rect;
- 2-3 schimburi lichidiene de control;
- fixarea la piele prin discul metalic special şi bandă adezivă.

2. Cateterul Tenckhoff - poate fi introdus utilizând un trocar sau un fir ghid:

- aceeaşi pregătire preoperatorie a pacientului; se administrează Vancomicina 1 g i.v.;
- incizie de 2-3 cm, la 2-3 cm subombilical, pe linia mediană; disecţia grăsimii subcutane până la teaca dreptului abdominal;
- introducerea a 2-3 l lichid intraperitoneal cu ajutorul unui ac;
- introducerea firului ghid, apoi extragerea acului;
- introducerea unui dilatator acoperit cu o folie perforată; se scot dilatatorul şi firul ghid, lăsând pe loc folia;
- se introduce cateterul prin centrul foliei, având în interior un ghid metalic flexibil; se extrage folia şi firul metalic;
- control prin 2-3 schimburi lichidiene;
- se fixează manşonul juxtaperitoneal cu fir resorbabil;
- capătul la piele este scos printr-un tunel subcutanat oblic, de 4-6 cm;
- sutură la piele;
- se montează adaptorul de titaniu pentru practicarea schimburilor.

3. Complicaţii ale inserţiei cateterului

● **Scurgerile de lichid** apar relativ frecvent, favorizate de manipulări frecvente şi prezenţa unui perete abdominal lax.

● **Drenajul ineficient** poate fi cauzat de:

- cheaguri de fibrină sau sânge ce obstruează cateterul;
- presiune exercitată de organele interne asupra cateterului;
- cateter plasat preperitoneal;
- aderenţe intraabdominale: pot impune repoziţionarea cateterului sau înlocuirea lui.

● **Perforarea** unui organ intern poate să se producă la bolnavi comatoşi, cu ileus paralitic sau ocluzie intestinală, precum şi în cazul unor aderenţe multiple.

Semne clinice:

- durere abdominală intensă, declanşată brusc;
- diaree apoasă;
- drenaj peritoneal tulbure, fecaloid.

De regulă, perforaţia se închide spontan după 24 de ore de la extragerea cateterului; perforaţiile mari de colon necesită sutură chirurgicală.

● **Reacţii vaso-vagale** - hipotensiune - impun repoziţionarea cateterului.

● **Schimburi dureroase** - administrarea de analgetic; dacă nu cedează după primele schimburi, se va repoziţiona cateterul.

● Cateterul rigid poate fi utilizat maximum 2-3 săptămâni; prelungirea timpului de staţionare predispune la apariţia peritonitelor.

C. PRESCRIPŢIA DP ÎN CAZURILE ACUTE

● Durata tratamentului nu va depăşi 72 de ore - risc de dezechilibru de dializă.

● Volumul fiecărui schimb se stabileşte în funcţie de vârsta şi greutatea pacientului: se scade sub 2 litri pentru pacienţi subponderali sau care prezintă intervenţii abdominale recente sau hernii.

● Schimburile se vor efectua cât mai rapid, cu rate de 1 litru/4-5 minute la introducere şi 1 litru/5-10 minute la drenaj. Schimburile de 2-3 l la interval de o oră sunt cele mai avantajoase.

● Concentraţia glucozei se alege în funcţie de necesarul de ultrafiltrare: la un pacient cu rată medie de transport transperitoneal, un volum de 2 l soluţie, ce staţionează timp de o oră intraperitoneal, va ultrafiltra:

- 50-100 ml la concentraţia glucozei de 1,5 g%;
- 100-200 ml la concentraţia glucozei de 2,5 g%;
- 300-400 ml la concentraţia glucozei de 4,25 g%.

Aceste rate scad în cazul peritonitelor.

● Prescrierea profilactică de antibiotic (cefalotin 100 mg/l soluţie) şi heparină (500 U/l) în cazul utilizării cateterelor rigide reduce riscul de obstrucţie şi peritonită.

● Prescrierea de soluţii de dializă pe bază de bicarbonat este necesară la bolnavi care asociază insuficienţă hepatică sau acidoză lactică; utilizată mai mult de 24 de ore, această soluţie creşte riscul de hipocalcemie şi hipomagneziemie.

D. COMPLICAŢII MEDICALE

1. Datorate jocurilor hemodinamice rapide - **tahiaritmii, hipo sau hipervolemii**; la cardiopaţi va fi evitată practica schimburilor rapide, cu concentraţii mari de glucoză.

2. Hiperglicemii - datorate infuziei de soluţie glucozată hipertonă; pot necesita administrarea de insulină intraperitoneal; la diabetici este necesară adaptarea dozelor de insulină.

3. Diselectrolitemii - utilizarea soluţiilor hiperconcentrate pentru ultrafiltrări mari predispune la hipernatremii prin extragere de apă în exces faţă de sodiu; se va compensa această tendinţă prin utilizarea unei soluţii de dializă hiponatremice.

4. Bolnavii obligaţi să păstreze clinostatism pot dezvolta, după 48 de ore de dializă peritoneală, **atelectazii bazale** şi **pneumonii de aspiraţie**.

5. Alcaloză respiratorie - prin pH-ul scăzut al lichidului cefalorahidian este stimulată hiperventilaţia (pentru reducerea pCO_2) chiar la concentraţii crescute ale bicarbonatului sanguin (bicarbonatul nu traversează suficient de rapid bariera hematoencefalică); riscul este mai mare în cazul dializei cu bicarbonat (utilizarea lactatului, care se metabolizează lent, permite ca pH-ul LCR să ţină pasul cu cel sanguin).

6. Peritonite.

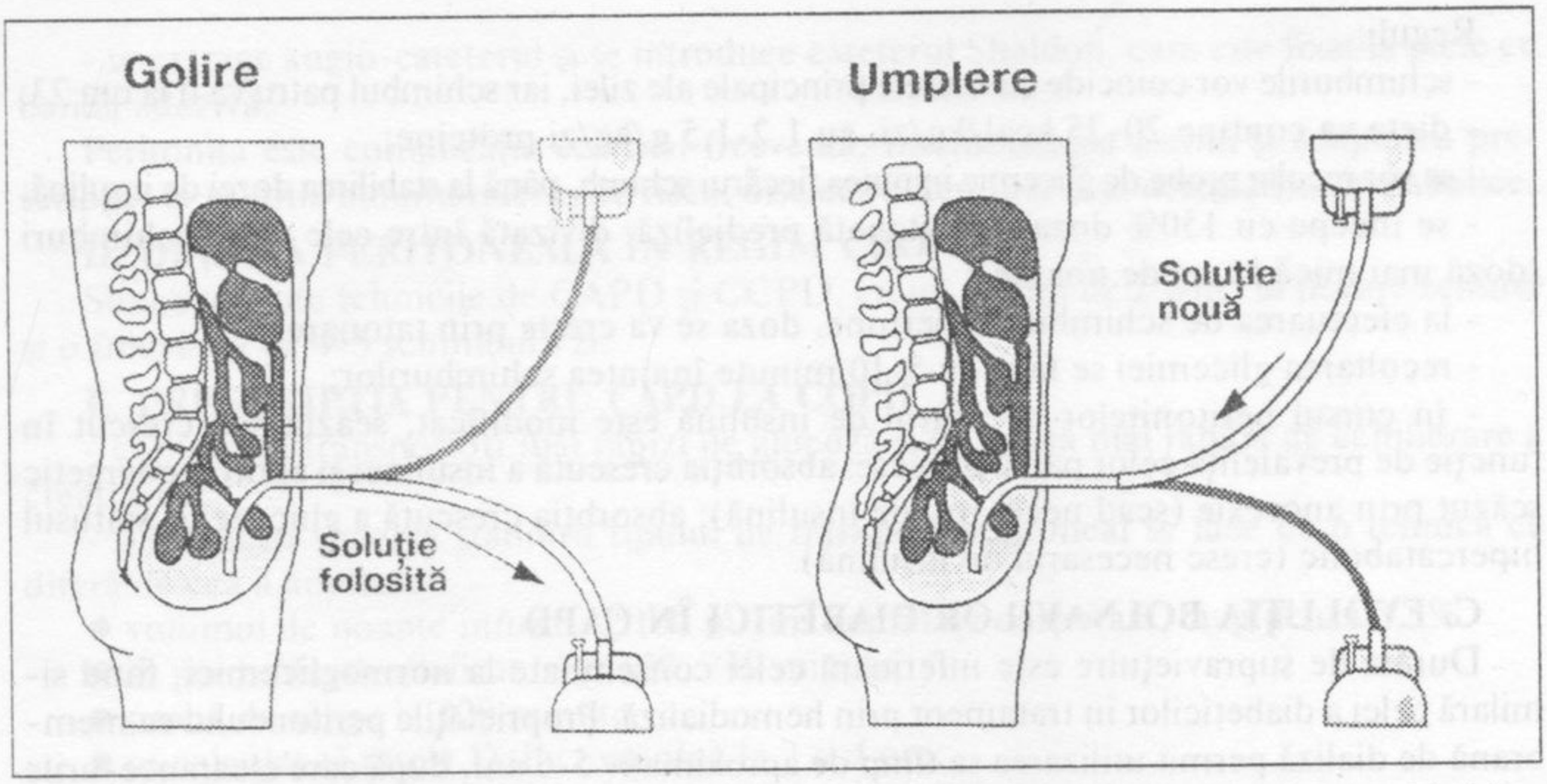
IX. DIALIZA PERITONEALĂ LA DIABETICI

CAPD reprezintă metoda de supleere renală de elecţie în tratamentul uremicilor diabetici datorită avantajelor pe care le prezintă:

- posibilitatea de a administra insulina intraperitoneal;
- control eficient al valorilor presiunii arteriale;
- menţinerea unei balanţe hidroelectrolitice echilibrate;
- abordul peritoneal uşor de realizat - comparativ cu accesul vascular dificil la aceşti bolnavi;
- avantaje socio-economice - mobilitatea bolnavilor şi independenţa lor faţă de centrul de dializă.

● Datorită complicaţiilor pluriorganice (mai ales datorită celor vasculare şi oculare) se recomandă instituirea dializei de la un clearance de creatinină de 10 ml/min (faţă de 5-8 ml/min la nondiabetici).

● Accesul peritoneal este realizat ca la normoglicemici. Bolnavii insulinodependenţi cu administrare subcutană prezintă o frecvenţă crescută a infecţiilor de cateter.



● Compoziţia soluţiei de dializă este identică cu cea de la normoglicemici; multiplelor dezavantaje ale utilizării glucozei li se adaugă, în cazul diabeticilor, absorbţia unei cantităţi de 100 - 200 g glucoză/zi, ceea ce favorizează hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, obezitatea, ateroscleroza accelerată.

A. TIPURI DE DIALIZĂ PERITONEALĂ LA DIABETICI

1. IPD - utilizare restrânsă în comparaţie cu CAPD. Se foloseşte în special NIPD, cu aceeaşi tehnică utilizată la normoglicemici; se administrează intraperitoneal insulină la fiecare schimb, în completare la doza zilnică administrată subcutan; ultimele schimburi nu vor primi insulină, pentru a preveni hipoglicemia post-dializă.

● Avantaje (comparativ cu hemodializa):
- stabilizarea neuropatiei şi retinopatiei diabetice
- menţinerea unor nivele satisfăcătoare ale hematocritului.

● Dezavantaje:
- rata crescută a peritonitelor faţă de normoglicemici;
- mortalitate crescută prin complicaţii cardiace şi cerebrovasculare.

Rata de supravieţuire la 1 an este de 40%.

2. CCPD - permite un control foarte bun al glicemiei, prin repartizarea dozelor de insulină în pungile cu soluţie în funcţie de aportul caloric din cursul zilei. Doza medie intraperitoneală a fost estimată la triplul dozei subcutane predializă, repartizând 50 % în schimbul cu durată lungă al zilei.

● Indicaţii:
- tineri care vor efectua transplant renal;
- vârstnici cu cecitate;
- bolnavi cu lombalgii în cursul CAPD.

Supravieţuire la 1 an - 75%.

3. CAPD - permite un control bun al glicemiei, făcând posibilă combinarea mai multor căi de administrare a insulinei şi antidiabeticelor (intraperitoneal, subcutanat şi intraperitoneal, insulină intraperitoneal şi antidiabetice orale). Se urmăreşte menţinerea glicemiei à jeun sub 140 mg/ şi a celei postprandiale sub 200 mg/, precum şi a hemoglobinei glicozilate sub 9%.

Rata de supravieţuire este superioară oricărui tip de dializă: 50 % la 3 ani.

B. ADMINISTRAREA INSULINEI INTRAPERITONEAL este urmată de absorbţia sa prin difuziune în sistemul port şi de absorbţia la nivelul capsulei hepatice; numai o mică parte este absorbită limfatic. Nivelurile peak în ser sunt atinse la 90-120 minute de la administrarea în soluţia de dializă, absorbţia continuând cât timp insulina staţionează în lichidul peritoneal.

Reguli:
- schimburile vor coincide cu mesele principale ale zilei, iar schimbul patru va fi la ora 23;
- dieta va conţine 20-25 kcal/kg/zi, cu 1,2-1,5 g/kg/zi proteine;
- se vor recolta probe de glicemie înaintea fiecărui schimb, până la stabilirea dozei de insulină;
- se începe cu 150% doza subcutanată predializă, divizată între cele patru schimburi (doză mai mică la cel de noapte):
- la efectuarea de schimburi hipertone, doza se va creşte prin tatonare;
- recoltarea glicemiei se face cu 5-10 minute înaintea schimburilor;
- în cursul peritonitelor necesarul de insulină este modificat, scăzut sau crescut în funcţie de prevalenţa celor patru procese: absorbţia crescută a insulinei şi aportul energetic scăzut prin anorexie (scad necesarul de insulină); absorbţia crescută a glucozei şi statusul hipercatabolic (cresc necesarul de insulină).

C. EVOLUŢIA BOLNAVILOR DIABETICI ÎN CAPD

Durata de supravieţuire este inferioară celei consemnate la normoglicemici, fiind similară celei a diabeticilor în tratament prin hemodializă. Proprietăţile peritoneului ca membrană de dializă permit utilizarea sa timp de aproximativ 5-6 ani, după care clearance-urile pentru apă şi solviţi se deteriorează. Complicaţiile cele mai frecvente sunt cele infecţioase, putând duce la peritonite sclerozante care grăbesc pierderea capacităţilor de transfer peritoneale.

D. AVANTAJE ALE TERAPIEI CAPD COMPARATIV CU HD

- stabilizarea sau chiar regresia complicaţiilor oculare (lipsa jocurilor presionale intravasculare la nivelul retinei):
- păstrare pentru un timp mai lung a funcţiei renale reziduale (evitarea variaţiilor presionale mari la nivelul capilarelor glomerulare, precum şi a interacţiunii dintre sânge şi membrana de dializă - din care rezultă eliberare de citokine nefrotoxice).

X. DIALIZA PERITONEALĂ LA COPII

Metoda indicată cu predilecţie pentru supleerea funcţiei renale la copii este CAPD, datorită simplităţii sale şi avantajelor sociale şi medicale pe care le oferă:
- abord facil, comparativ cu accesul vascular dificil la vârste mici;
- simplitatea manoperei, comparativ cu dificultăţile tehnice din HD;
- posibilitatea realizării dializei peritoneale la domiciliu.

A. CARACTERISTICI FIZIOLOGICE PERITONEALE SPECIFICE COPILULUI

- suprafaţă dublă peritoneală raportată la unitatea de suprafaţă corporală;
- capacitate netă de ultrafiltrare inferioară adultului (datorată absorbţiei limfatice superioare);
- rate superioare de absorbţie a glucozei (prin suprafaţă peritoneală proporţional mai mare pe unitatea de suprafaţă corporală).

B. ACCESUL PERITONEAL este obţinut prin implantarea unor catetere rigide sau a cateterului Tenckhoff.

Complicaţiile mai frecvente ale căii de acces sunt:
- dificultăţi de drenaj - prin captura cateterului la nivelul epiploonului; se previne prin omentectomie parţială în momentul inserţiei; odată apărută această complicaţie este obligatorie repoziţionarea sau înlocuirea cateterului.
- peritonite - datorită igienei precare.

C. DIALIZA PERITONEALĂ ÎN REGIM DE URGENŢĂ este preferată hemodializei datorită simplităţii sale. Inserţia cateterului peritoneal are următorul protocol:
- se va anestezia suprafaţa corespunzând primei treimi a liniei mediane subombilicale;
- se practică incizie mediană minimă, se pătrunde cu un ac în peritoneu;
- se introduce un angio-cateter măsura 16 şi se extrage acul;
- se introduce firul ghid prin angio-cateter;

- se extrage angio-cateterul şi se introduce cateterul Shaldon, care este fixat la piele cu bandă adezivă.

Peritonita este complicaţia cea mai frecventă; monitorizarea atentă şi adaptarea prescripţiei la valorile bioumorale scade riscul diselectrolitemiilor şi al dereglărilor metabolice.

D. DIALIZA PERITONEALĂ ÎN REGIM CRONIC

Sunt preferate tehnicile de CAPD şi CCPD, cu un volum de 2 l/m^2 la fiecare schimb şi o frecvenţă de 4-5 schimburi/zi.

E. PRESCRIPŢIA PENTRU CAPD LA COPII

- copiii sunt transportori mai rapizi de glucoză şi au o rată mai rapidă de echilibrare a creatininei;
- TEP-ul în vederea stabilirii tipului de transport peritoneal se face cu o tehnică ce diferă de cea a adultului:
  - volumul de noapte infuzat: 1.100 ml/m^2 suprafaţă corporală, cu glucoză 2,5%.
  - se iau probe de dializat la 0, 120, 240 minute.
  - probă de sânge la 120 minute.
  - se calculează ratele D/P creatinină la 2 şi 4 ore.
- ultrafiltrarea optimă se calculează pe baza greutăţii uscate;
- copiii mici au rate de ultrafiltrare mai mici (absorbţie limfatică crescută).

F. PROBLEME NUTRIŢIONALE

Regimurile alimentare recomandate pentru copiii uremici dializaţi includ:

- aport energetic egal cu cel recomandat pentru copii sănătoşi de aceeaşi vârstă şi înălţime (în afară de cele 18-20 kcal/kgc/zi ce provin din glucoza absorbită);
- aport proteic: 1,5 g/kg/zi la copii > 6 ani; 2,5 g/kg/zi la copiii mici.
- lipidele vor reprezenta numai 50% din aportul energetic, cu raţie de grăsimi polisaturate/saturate = 1 (au hipertrigliceridemie datorită glucozei absorbite şi slabei filtrări a trigliceridelor);
- vitamina D_3 se pierde prin dializă; se vor administra doze mai mari decât în HD (0,25-2,25 μg/zi) şi se vor utiliza soluţii de dializă cu calciu în concentraţie de 1,75 mmoli/l sau calciu oral;
- administrarea de hormon de creştere recombinat.

G. DIALIZA PERITONEALĂ LA SUGARI

- se vehiculează volume de 1.200 ml/m^2 (pungi de 250 ml);
- cel puţin 5 schimburi/zi;
- sisteme speciale care presupun cât mai puţine deconectări;
- dieta: - proteine 2,5-3 g/kg/zi + 0,25 g/kg/zi (pierdere mare prin dializat);
- restricţie de fluide conform bilanţului hidric.

XI. REGIMUL DIETETIC ÎN CAPD

- Se recomandă o dietă cu 30-50 kcal/kg/zi (inclusiv glucoza din dializant sau 30-35 kcal/kg/zi la bolnavii obezi.
- Ingestie lichide 1500-2000 ml/zi (la bolnavii cu diureza conservată) sau diureza din ziua precedentă + 500 ml la bolnavii oligoanurici.
- Repartiţia recomandată a principiilor alimentare:

- proteine	1,2 g/kg/zi;
- lipide	0,7 g/kg/zi;
- glucide	3,5-4 g/kg/zi;
- sodiu	140-170 mmol/zi;
- potasiu	60-80 mmol/zi;
- calciu	1,4 g/zi;
- fosfaţi	0,7-2 g/zi;
- magneziu	200-300 mg/zi;

- vitamine:
  - vitamina C 100-200 mg/zi;
  - vitamina B_1 10-40 mg/zi;
  - vitamina B_6 5-15 mg/zi;
  - acid folic 0,5-1 mg/zi.

Bibliografie

- *Appel G: Lipid abnormalities in renal disease. Kidney Int 39, 1991*
- *Aukland K, Reed RD: Interstitial-limfatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. Physiology Rev 73, 1993*
- *Baum M, Powell D, Calvin S et al.: CAPD in children. N ENgl J Med 25, 1992*
- *Brenner BM, Rector FC Jr.: The Kidney, WB Saunders, Philadelphia, 1996*
- *Bullmaster JR, Miller SF, Finley RK, Jones LM: Surgical aspects of the Tenckhoff peritoneal dialysis catheter. Am J Surg 149, 1985*
- *Ciocâlteu Al: Insuficiența renală cronică, editura ICTCM, 1994*
- *Davies SJ, Brown B, Bryan J, Russel GI: Clinical evaluation of the peritoneal equilibration test. Nephrol Dial Transplant 8, 1993*
- *Edelman CM: Pediatric Kidney Disease, ed 2, Little, Brown and Company, Boston, 1992*
- *Flessner MF: Peritoneal transport physiology, J. Am. Soc. Nephrol 122, 1991*
- *Holley JL, Bernardini J, Piraino B: Infecting organisms in CAPD patients on the Y-set. Am. J. Kidney Dis 23, 1994*
- *Hutchinson AJ, Gokal R: Improved solutions for peritoneal dialysis. Kidney Int 42, 1992*
- *Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF: Replacement of Renal Function by Dialysis, Kluwer Academic Publishers, London, 1996*
- *Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby - Year Book, 1995*
- *Keshaviah P: Adequacy of CAPD: A quantitative approach. Kidney Int 42, 1992*
- *La Greca G, Ronco C, Feriani M, Chiaramonte S, Conz P: Peritoneal dialysis, Milan, Wichtig Editore, 1991*
- *Lameire N, Bernaert P, Lambert MC, Vijt D: Cardiovascular risk factors and their management in patiens on CAPD. Kidney Int 46, 1994*
- *Lindholm B, Heimburger O, Waniewski J, Werynski A, Bergstrom J: Peritoneal ultrafiltration and fluid reabsorbtion during peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant 4, 1989*
- *Massry S, Glassock R: Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995*
- *Nolph KD: Peritoneal Dialysis, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1989*
- *Palmer RA, Newell JE, Gray EF, Quinton WE: Treatment of chronic renal failure by prolonged peritoneal dialysis. N Engl J Med 274, 1996*
- *Piraino B, Bernardini J, Sorkin M: Catheter infections as a factor in the transfer of CAPD patients to hemodialysis. Am J Kidney Dis 13, 1989*
- *Saldanha LF, Weiler EW, Gonick HC: Effect of CAPD on blood pressure control. Am J Kidney Dis 21, 1993*
- *Scalamogna A, Castelnovo C, De Vecchi A: Exit site and tunnel infections in CAPD patients. Am J Kidney Dis 18, 1991*
- *Yeh TJ, Wei CF, Chin TW: Catheter-related complications of continuous ambulatory peritoneal dïalysis. Eur. J. Surg. 158, 1992*
- *Young GA, Kopple JD, Lindholm B et al.: Nutritional assessment of CAPD patients. Am J Kidney Dis 17, 1991*

capitolul 19

TRANSPLANTUL RENAL

Mirela Gherman-Căprioară, Ioan Mihai Paţiu,
Anca Cristea, Simona Răcăşan, Alexandru Ciocâlteu

Transplantul renal este în prezent o metodă acceptată şi chiar preferabilă de tratament al insuficienţei renale cronice terminale. Transplantul renal oferă pacienţilor o apropiere mai mare decât celelalte metode de substituţie a funcţiei renale de statusul dinaintea bolii în ceea ce priveşte nivelul de activitate fizică, confortul, integrarea profesională, activitatea sexuală etc.

Pentru a desfăşura în bune condiţii activitatea de transplant renal este necesar un important efort economic şi de organizare. Activitatea de transplant mai presupune o foarte bună colaborare între serviciile de imunologie, nefrologie şi chirurgie.

I. BAZELE IMUNOLOGICE ALE TRANSPLANTULUI RENAL

A. GENERALITĂŢI

Cunoştinţele referitoare la Complexul Major de Histocompatibilitate (CMH) şi a rolului limfocitelor T de a recunoaşte antigene self sau nonself au dus la concluzia că moleculele CMH joacă un rol central în răspunsul imun (RI) la antigene (Ag) convenţionale, fie patogeni infecţioşi, fie antigene tumorale. Aceste molecule leagă fragmente peptidice provenite din agenţi patogeni degradaţi în celulă sau din antigene self şi le expun la suprafaţa celulei, prezentându-le limfocitelor T (LT) pentru a le verifica minuţios şi a le recunoaşte. Această necesitate absolută a prezenţei moleculelor CMH pe o celulă pentru a permite recunoaşterea înseamnă că prezenţa, absenţa sau gradul de exprimare a acestora pe o celulă va influenţa interacţiunile LT-celulă ţintă. Mecanismul recunoaşterii Ag de pe o allografă este aproape identic cu cel al recunoaşterii Ag convenţionale, deoarece sunt implicate aceleaşi molecule pentru recunoaştere, cu diferenţa că în acest caz intervine şi recunoaşterea directă a moleculelor CMH allogene de către LT ale gazdei, cu care acestea nu au fost învăţate în ontogeneza lor din timus. Bazele moleculare ale răspunsului LT gazdă la moleculele CMH ale grefei sunt încă incomplet elucidate.

B. RĂSPUNSUL IMUN ADAPTATIV

Este fenomenul de recunoaştere a selfului de nonself sau, spus în alţi termeni, **capacitatea unui organism de a tolera structuri proprii**. Acest mecanism de toleranţă a selfului începe la nivelul dezvoltării ontogenetice a LT în timus, când LT se maturează şi se diferenţiază în două subpopulaţii bine definite în funcţie de moleculele CMH pe care au învăţat să le recunoască. LT recunosc deodată două structuri: Ag self procesate şi molecula CMH. Astfel că LT helper (LTh)(CD4) sunt CMH clasa II restrictive, iar LT citotoxice (Tc) (CD8) sunt CMH clasa I restrictive. Aceste celule care nu au reuşit să înveţe să recunoască fragmente peptidice self în cadrul moleculelor CMH proprii sau care au recunoscut violent aceste structuri au fost îndepărtate în ontogeneză prin selecţie negativă, iar celulele care au învăţat să tolereze structuri proprii vor pleca în periferie pentru a recunoaşte Ag nonself. Mai mult de 95% din totalul timocitelor mor prin apoptoză (moarte planificată) în timus din motivele expuse mai sus.

Problemele majore în cazul allografei rezultă din faptul că trebuie să manipulăm acele mecanisme care să ducă la toleranţa LT mature ale gazdei faţă de grefă.

C. ANTIGENE DE TRANSPLANT

Un individ normal îşi menţine toleranţa faţă de ţesuturi self. Întrucât o allografă ex- primă Ag nonself în raport cu primitorul Ag faţă de care acesta nu are toleranţă, grefa va determina un RI antigrefă. care va duce la rejet. Antigenele implicate în acest răspuns sunt **Ag grupelor sanguine ABO, moleculele codificate de CMH cunoscute ca antigene majore de histocompatibilitate şi antigenele minore de histocompatibilitate**, care sunt nişte Ag procesate sub formă de mici fragmente peptidice care rămân legate de moleculele CMH. Antigenele CMH sunt cele mai importante şi ele pot stimula un RI primar violent.

1. Complexul major de histocompatibilitate (CMH)

a. Definiţie

Complexul major de histocompatibilitate este un nume generic dat unei regiuni alcă- tuite dintr-un set de gene foarte polimorfe, strâns legate între ele şi ai căror produşi sunt exprimaţi pe suprafaţa unor celule foarte variate.

b. Generalităţi. Istoric

Proteinele codificate de CMH de numesc "molecule CMH" sau "antigene CMH" şi sunt principalii factori resposabili de rejetul grefei. Astfel, indivizii care exprimă aceleaşi mo- lecule CMH acceptă grefe de la un individ la altul, pe când cei care diferă în moleculele CMH vor respinge grefa. Denumirea de antigene de histocompatibilitate derivă din faptul că sunt factori importanţi în respingerea grefei, aceasta fiind şi prima observaţie făcută refe- ritor la rolul acestor antigene. Complexul CMH a fost descris pentru prima dată de către Snell la şoarece şi a fost denumit sistemul H-2, situat pe cromozomul 17.

La om, CMH controlează RI, adică leagă fragmente peptidice pentru a le expune receptorilor LT care vor recunoaşte Ag numai împreună cu antigenele CMH self. Din acest motiv întâlnim noţiunea de Ir, adică acea porţiune de CMH ce conţine genele care controlează RI.

c. Structura CMH

Genele HLA cuprind aproximativ 1400 kiloperechi de baze aflate pe braţul scurt al cromozomului 6, cu două clase de loci CMH (cl. I şi cl. II), care codifică proteine cu specificităţi diferite de legare a peptidelor. CMH este polimorf, adică există mai multe alele la fiecare locus (sunt cele mai polimorfe gene din genomul uman). Polimorfismul se referă la variaţiile existente la o singură genă şi deci ale produşilor ei, iar variantele indi- viduale ale genei sunt numite alele. CMH conţine cel puţin 50 gene care codifică lanţurile pentru CMH cl. I şi lanţurile pentru CMH cl. II.

- **HLA clasa I**

Locii pentru HLA-clasa I sunt -A, -B şi -C, pentru cele trei seturi de molecule clasa I. În ultimul nomenclator al OMS-ului pentru Ag HLA se specifică noi locusuri şi anume HLA-D, -E, -F, care codifică molecule funcţionale şi HLA-K, -J, -L, -M, majoritatea fiind pseudogene.

- **HLA clasa II**

Regiunile pentru clasa II sunt -DR, -DP, -DQ. Produşii DRB (DR pentru lanţul beta) sunt foarte polimorfi (DR-B1-5) şi au 4 pseudogene (DR-B6-9), asociindu-se cu un singur produs al genei DRA (DR pentru lanţul alfa) monomorf. Există în regiunea HLA-II şi genele -DO şi -DM, dar rolul lor nu este încă cunoscut.

În regiunea HLA cl. II, intercalat între subregiunile -DQ şi -DP, se interpun două gene TAP (TAP1/2) (transporters associated with antigen processing-1) şi două gene LMP (low molecular protein) ale proteazomului, care sunt incluse în nomenclatura sistemului HLA. Produşii acestor gene participă la procesarea Ag, deci întreg complexul de gene CMH a fost selectat pentru procesarea şi prezentarea Ag.

- **HLA clasa III**

Produşii codificaţi de aceste gene sunt proteine ce aparţin sistemului complement (C2, C4A, C4B, FB), TNF-α şi β, 21-hidroxilaza (enzima implicată în sinteza steroizilor) şi Hsp-70 (proteine de şoc termic), fiind diferiţi din punct de vedere structural şi funcţional.

d. Structura moleculelor HLA clasa I

Din punct de vedere structural moleculele HLA cl. I şi cl. II sunt omologe cu imunoglobulinele (Ig) şi cu receptorul LT. Toate sunt implicate în recunoaşterea Ag; genele care le codifică provin din aceeaşi genă precursoare, numită gena superfamiliei imunoglobulinelor.

Moleculele HLA cl. I sunt alcătuite dintr-un lanţ polipeptidic alfa (44kD) ce conţine 338 aminoacizi separaţi în trei regiuni: intracelulară, transmembranară şi extracelulară. Regiunea extracelulară este divizată în trei domenii: $\alpha 1$, $\alpha 2$ şi $\alpha 3$. Lanţul α se leagă necovalent de lanţul β_2-microglobulinei, proteină nepolimorfă cu greutatea moleculară de 12 kD, codificat de o genă de pe cromozomul 15. Molecula nu este funcţională în absenţa lanţului $\beta 2$-microglobulinei.

Structura cristalografică tridimensională a moleculei HLA-A2 oferă informaţii privitoare la aspectul funcţional legat de polimorfism şi de locul de legare cu receptorul LT (TCR). Două helixuri ale domeniilor $\alpha 1$ şi $\alpha 2$ stau adiacent pe un lanţ β pliat, alcătuind un buzunar (groove, cleft) deschis în centrul moleculei. De acest buzunar se prind fragmentele peptidice antigenice cu o lungime de 6-10 reziduuri de aminoacizi derivaţi fie din proteine celulare self, fie din patogeni infecţioşi intracelulari, cum sunt virusurile. Proteinele virale sunt degradate la fragmente peptidice cu ajutorul proteazomului (LMP); fragmentele peptidice sunt translocate cu ajutorul TAP 1/2 în reticulul endoplasmic, unde se leagă de moleculele HLA cl. I, apoi acest complex este transportat via complexul Golgi la suprafaţa celulei pentru prezentare LTc CD8+. Anumite părţi ale moleculei par să fie mai accesibile TCR-ului decât altele, ceea ce înseamnă că anumite specificităţi pot fi implicate mai mult sau mai puţin în transplantul de organe sau în susceptibilitatea la o anumită boală.

e. Structura moleculelor clasa II

Moleculele HLA clasa II sunt heterodimeri alcătuiţi din două lanţuri polipeptidice - lanţul α (GM 34 kD) de 229 aminoacizi şi lanţul β (GM 29 Kd) de 237 aminoacizi, legate necovalent. Lanţul α al moleculei HLA-DR este invariant. Ambele lanţuri au regiuni intracelulare, transmembranare şi extracelulare. Structura tridimensională a moleculelor HLA cl. II arată o asemănare remarcabilă cu cea pentru cl. I, doar că deschiderea grooveului este mai mare, permiţând legarea unor peptide mai lungi, de până la 25 reziduuri de aminoacizi, provenite din peptide exogene prin proteoliză în endozomi, apoi cuplarea cu moleculele CMH şi exprimarea lor la suprafaţă pentru a putea fi prezentate TCR-ului limfocitelor CD4+. Polimorfismul se manifestă la nivelul domeniului extracelular al HLA-DRB. Moleculele HLA-DQ şi -DP sunt polimorfe atât pentru lanţul alfa, cât şi pentru lanţul beta.

f. Expresia antigenelor HLA

Moleculele HLA cl. I nu sunt prezente pe toate celulele nucleate aşa cum s-a crezut, iar despre HLA cl. II se ştie că au expresie limitată pe LB, LT activate şi celulele prezentatoare de antigen (CPAg), adică monocite/macrofage şi celule dendritice.

- **Antigenele HLA clasa I** - sunt detectate pe toate structurile într-un rinichi normal. Glomerulii, celulele endoteliale ale vaselor mari şi ale capilarelor exprimă puternic HLA cl. I, în timp ce epiteliul tubilor renali exprimă mai slab aceste molecule.
- **Antigenele HLA clasa II** - se găsesc în mod normal pe endoteliul capilarelor glomerulare şi pe glomeruli. Exprimarea acestora pe tubii renali proximali este variabilă, în timp ce tubii distali sunt întotdeauna negativi pentru moleculele HLA cl. II.
- **Factori care influenţează expresia moleculelor HLA** - după transplantul renal şi în timpul episoadelor de rejet există o schimbare dramatică a expresiei în special a moleculelor HLA cl. II, care se manifestă puternic pe toţi tubii renali şi pe celulele endoteliale ale vaselor mari, care în mod normal sunt negative. Se induce şi expresia HLA cl. I pe celulele epiteliale tubulare. Această exprimare este indusă de variate citokine eliberate în procesele inflamatorii ale rejetului. Enumerăm câţiva factori care influenţează expresia moleculelor HLA: citokine, IFN-α, β şi γ, IL-4, GM-CSF, TNF-α şi β, EGF (endothelial growth factor); hormoni ca TSM şi corticosteroizi, virusuri. Creşterea expresiei Ag HLA străine în contextul unei noi gazde duce la autodistrugerea grefei, prin stimularea celulelor CD4+ sau CD8+, care vor deveni efectoare.

g. Transmiterea genelor HLA

● **Transmiterea verticală** (vezi imunologie specială).

● **Distribuţia antigenelor HLA în populaţie** - este arbitrară, dar există o incidenţă mai mare a unei alele într-o anumită zonă geografică. Există şi posibilitatea unei coexpresii a unei anumite combinaţii de alele în acelaşi haplotip la indivizii care în aparenţă nu sunt înrudiţi, cum ar fi de exemplu HLA-A1 şi -B8 sau HLA-A2 şi -B12 sau HLA-B8 şi -DR3 în Europa de Nord. Acest "linkage disequilibrium" ar fi favorabil pentru găsirea mai uşoară a unui donator pentru transplant într-o anumită populaţie (este mai mare şansa de a găsi, spre exemplu, un donator în Europa pentru un european decât de pe alt continent).

h. Metode de tipizare pentru antigenele HLA

● **Teste serologice** - sunt tehnici convenţionale care se bazează pe o reacţie de citotoxicitate mediată de complement (C) şi care utilizează anticorpi (Ac) specifici pentru fiecare Ag în parte. Principala dificultate a acestor teste derivă din faptul că moleculele CMH au foarte mulţi epitopi. Alloanticorpii de regulă sunt obţinuţi de la femei multipare care deseori devin imunizate cu Ag fetale derivate din genomul patern şi absente în cel matern. În majoritatea cazurilor aceştia se obţin în primele luni după naştere şi de preferinţă după a doua sau a treia naştere. Se pot utiliza şi Ac monoclonali, dar de multe ori aceştia pot reacţiona cu mai mulţi epitopi expuşi de mai multe Ag, astfel încât sunt preferabile alloantiserurile.

Pentru identificarea antigenelor HLA clasa I (HLA-A, -B, -C) se utilizează limfocitele totale periferice sau LT, în timp ce pentru identificarea antigenelor HLA cl. II se utilizează numai LB. O reacţie pozitivă constă în liza celulelor în prezenţa C de iepure. Dificultăţile curente care apar în tipizarea prin metode serologice sunt cele întâlnite în definirea clasei II fie din cauza calităţii slabe de obţinere a LB, fie din lipsa calităţii alloanticorpilor pentru DR. Din acest motiv există un coeficient de eroare de aproximativ 15% de la un laborator la altul în privinţa calităţii tipizării antigenelor HLA-DR.

● **Tehnici de biologie moleculară** - polimorfismul antigenelor HLA cl. II poate fi decelat la nivel de ADN pentru anumite specificităţi de pe lanţul DRB, DQB şi DQA. În acest scop se poate amplifica o anumită regiune a genei CMH utilizând PCR (polymerase chain reaction) sau identifica fragmentul de genă prin RLFP (restriction fragment lenght polymorphism). Aceste tehnici se utilizează când metodele serologice nu dau rezultate sau când există un număr foarte mic de LB circulante. Ele nu se pot aplica deocamdată la tipizarea rinichiului de cadavru întrucât tehnicile durează mai multe zile, deci nu se pretează la urgenţa clinică impusă în acest caz. Ele se utilizează pentru donatorul viu şi pentru pacienţii care aşteaptă un transplant renal.

● **Testul de citotoxicitate** - foarte mulţi pacienţi care aşteaptă pe lista de transplant dezvoltă alloanticorpi faţă de majoritatea antigenelor HLA străine. Se recomandă ca la toţi bolnavii să se efectueze lunar o verificare a prezenţei alloanticorpilor. Aceasta se realizează printr-un test de citotoxicitate mediată de C între serurile fiecărui individ în parte şi un panel de limfocite provenite de la 30-40 voluntari, care să deţină o diversitate cât mai mare a antigenelor HLA clasa I şi clasa II. Indivizii cu un număr mare de reacţii pozitive nu pot spera la un transplant foarte apropiat deoarece incidenţa unui cross-match pozitiv este aproape sigură.

● **Cross-match-ul** - mulţi dintre pacienţii care aşteaptă un transplant renal sunt sensibilizaţi la antigene HLA în urma multiplelor transfuzii efectuate. Este obligatoriu să se efectueze un cross-match, adică o reacţie între L donatorului şi serul primitorului înaintea transplantului, care va evidenţia prezenţa sau absenţa alloanticorpilor direcţionaţi faţă de anumite Ag HLA ale donatorului. Moartea celulelor în proporţie de peste 20% este considerată o reacţie pozitivă.

Alloanticorpii HLA sunt de obicei din clasa IgG, dar pot exista tranzitoriu şi Ag din clasa IgM după transfuzii de sânge sau transplant. Aceştia din urmă pot reacţiona şi cu L autologe şi sunt recunoscuţi ca autoanticorpi. Distincţia între alloanticorpii HLA de clasa IgG sau IgM se face prin tratarea prealabilă a serului pacientului cu DTT (dithiotreitol) pentru a reduce legăturile sulfhidrice ale pentamerului IgM, fără să afecteze IgG.

Trebuie identificată specificitatea alloanticorpilor faţă de Ag HLA cl. I sau cl. II. Pentru aceasta se efectuează un cross-match cu LT şi unul cu LB ale donatorului şi serul

pacientului tratat şi netratat cu DTT. Anticorpii de clasa IgG anti HLA cl. I sunt cei periculoşi; pozitivitatea acestui test reprezintă o contraindicaţie majoră a transplantului. Aceştia pot declanşa rejetul hiperacut.

● **Autocross-match-ul** - se execută şi un cross-match pentru identificarea autoanticorpilor, dar prezenţa lor nu constituie o contraindicaţie de transplant întrucât nu reprezintă o cauză de rejet.

i. Compatibilitatea antigenelor HLA în transplantul renal

● **Generalităţi** - majoritatea studiilor au arătat că potrivirea HLA-DR şi -B este mult mai benefică decât compatibilitatea pentru HLA-A. Există un efect pozitiv semnificativ în potrivirea HLA-A pentru split-uri faţă de Ag public (mamă). Spre exemplu, se preferă un transplant cu acelaşi split, cum ar fi A24 (split din Ag public A9); şi nu de la un donator care are HLA-A9; A25(10) şi A26(10) sunt splituri din Ag public A10 (care în cazul nostru este un Ag "mamă"); între A25 şi A26 există mici diferenţe la nivel molecular, aflate în regiunea polimorfă, dar există diferenţe şi faţă de A10 din care ele derivă. Foarte multe centre de transplant nici nu specifică split-urile.

● **Semnificaţia potrivirii HLA-DR** - se manifestă în primele luni după transplant, în timp ce potrivirea pentru HLA-B este vizibilă în timp. Aceasta poate fi explicată prin faptul că alloantigenele HLA cl. I rămân exprimate pe organul donat, în timp ce Ag cl. II, fiind exprimate constitutiv pe CPAg de origine medulară, vor fi îndepărtate în timp de către CPAg-urile gazdei. Să nu uităm de posibilitatea exprimării acestor molecule în condiţiile unui transplant.

● **Ierarhia de compatibilitate** - Comisia Europeană de Transplant a stabilit o ierarhie a acestor compatibilităţi. Ea este **HLA-DR> -B> -A.** Cea mai bună potrivire ar fi 000, adică nici o nepotrivire (zero mismatch-uri) sau o potrivire benefică la nivelul HLA-DR, -B, -A; apoi 012 reprezintă 0, una şi două nepotriviri pentru HLA-DR şi 222 înseamnă maximul de nepotriviri (6 mismatch-uri). Această compatibilitate este influenţată şi de faptul că de multe ori un pacient nu poate fi bine tipizat, adică lipseşte un locus din tipizare din mai multe motive: lipsa unui antiser specific pentru o anume specificitate mai rară, probleme de ordin tehnic în efectuarea tipizării mai ales în izolarea LB sau homozigotismul pentru acel locus. Toate datele clinice duc la concluzia că se preferă o bună potrivire faţă de o anume nepotrivire.

2. Allorecunoaşterea şi mecanismele reglatoare ale răspunsului imun

Recunoaşterea de către LT a unui alloantigen HLA este evenimentul principal în iniţierea rejetului de allografă. Se poate induce un răspuns primar la allografă, de mare intensitate întrucât aproximativ 2-10% din totalul LT sunt alloreactive, adică au receptori care recunosc alloantigenele HLA, ceea ce înseamnă extrem de mult şi foarte periculos. Se presupune şi este parţial verificat experimental că există două posibilităţi de allorecunoaştere.

a. Mecanismul direct - constă în recunoaşterea de către TCR propriu a unor peptide nonself aduse de allomoleculele HLA, fără o potrivire bună cu acestea (sau TCR nu recunoaşte prea bine peptidul nonself, dar are o potrivire bună cu allomolecula HLA).

b. Mecanismul indirect - este cel în care se recunosc allomolecule HLA procesate în contextul unei celule self prezentatoare de Ag, deci calea clasică. Acest lucru este justificat de faptul că s-au găsit allomolecule CMH intacte în sângele primitorului, astfel că acestea pot fi preluate, procesate şi apoi prezentate LT în contextul CMH propriu. Acestea vor activa CD4+ (LTh şi LTdh), care vor secreta citokine necesare pentru activarea şi transformarea LTc şi respectiv, LB în celule efectoare sau activarea altor celule, cum ar fi macrofagele sau endoteliul vascular şi care în final vor conduce la rejet. Se pare că această cale indirectă ar fi cea mai plauzibilă şi cea mai eficace în inducerea unui RI allogenic perfect.

c. Fiziopatologia răspunsului imun (vezi imunologie specială)

Dacă ne gândim la mecanismele de activare a LT alloreactive în cazul unei allografe, atunci toate etapele RI pot fi inhibate în mai mare sau mai mică măsură în scopul întreruperii contactelor intercelulare, a transmiterii mesajului, sau a transcripţiei pentru gene în vederea blocării răspunsului efector care duce la rejetul allografei.

d. Toleranţa faţă de organul grefat - o altă posibilitate de modelare a RI la allografă este aceea a inducerii toleranţei faţă de organul grefat. Că s-ar putea realiza aceasta, ne încurajează faptul că există indivizi la care grefa a supravieţuit peste 24 ani fără imunosupresie. Aceasta dovedeşte că s-a indus toleranţă. (Vezi imunologie specială).

II. PRIMITORUL

Transplantul renal şi dializa sunt metode complementare şi nu alternative de tratament pentru pacienţii cu insuficienţă renală.

A. CONTRAINDICAŢII PENTRU TRANSPLANT

Criteriile de selecţie a primitorului sunt din ce în ce mai puţin restrictive.

CONTRAINDICAŢIILE TRANSPLANTULUI RENAL

- afecţiune malignă metastatică
- insuficienţă cardiacă refractară
- insuficienţă respiratorie cronică severă
- hepatopatie cronică activă
- afectare vasculară severă (coronariană, celebrală, periferică)
- infecţie cronică netratată
- sindrom de imunodeficienţă dobândită
- tulburare majoră de coagulare
- boală psihică severă
- alcoolism, dependenţă de droguri

B. EVALUAREA POTENŢIALULUI PRIMITOR

Evaluarea potenţialului primitor de transplant renal va lua în considerare o serie de factori, printre care:

1. Boala renală care a determinat insuficienţa renală

Cauze frecvente de insuficienţă renală cronică tratată prin transplant

1. BOLI GLOMERULARE
- glomerulonefrita proliferativă extracapilară
- glomerulonefrita membranoasă
- glomerulonefrita membranoproliferativă
- nefropatia cu IgA
- glomeruloscleroza focală şi segmentală
- purpura Schönlein-Henoch
- sindrom Goodpasture

2. PIELONEFRITA CRONICĂ (nefropatia de reflux)

3. BOLI EREDITARE
- boala polichistică renală
- nefronoftizia (boala chistică a medularei)
- sindrom Alport
- scleroza tuberoasă

4. BOLI NEOPLAZICE
- tumora Wilms
- carcinom renal
- mielom multiplu

5. BOLI METABOLICE
- diabet zaharat
- amiloidoza
- hiperoxaluria
- nefropatia urică
- cistinoza
- porfiria
- boala Fabry

6. UROPATIA OBSTRUCTIVĂ

7. NEFROPATII TOXICE
- nefropatia analgezică

8. BOLI DE SISTEM
- lupus eritematos sistemic
- sclerodermie
- vasculite

9. BOLI CONGENITALE
- hipoplazia renală
- alte malformaţii

10. INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ IREVERSIBILĂ
- necroza corticală
- necroza tubulară acută

11. TRAUMATISME RENALE

a. Boli glomerulare

Recurenţa afecţiunii glomerulare primare posttransplant a fost descrisă la toate tipurile de glomerulopatii, cu frecvenţă diferită însă, dar rata pierderii grefei prin progresiunea glomerulopatiei recurente este mică.

Rata de recurenţă pe grefă a principalelor glomerulopatii

Tip de GN	rata de recurenţă pe grefă (%)	rata de pierdere a grefei (%)
- glomeruloscleroza segmentală şi focală	30	11
- glomerulonefrita membranoasă	10	0
- glomerulonefrită		
* membranoproliferativă I	20 - 30	9
* membranoproliferativă II	95	10
- nefropatia cu IgA	50	3
- purpură Schönlein-Henoch	80	8
- sindrom Goodpasture	5	< 1
- glomerulonefrita proliferativă extracapilară	30	11

b. Boli ereditare

● **rinichiul polichistic** - supravieţuirea pacienţilor transplantaţi este similară cu a celorlalte grupe de pacienţi; nefrectomia pretransplant nu se practică în mod curent, ci doar în situaţii speciale (rinichi foarte mari, care determină un disconfort abdominal important);

● **sindromul Alport** - s-au descris cazuri în care, datorită lipsei Ag Goodpasture în această afecţiune renală, la nivelul membranei bazale glomerulare a grefei se produc depozite liniare de IgG cu glomerulonefrită proliferativă extracapilară severă.

c. Boli metabolice

● **diabetul zaharat** - în prezent, transplantul renal se practică fără restricţii la pacienţii cu diabet zaharat (deşi proporţia acestora variază mult de la o ţară la alta). Supravieţuirea grefei este similară la grupe de pacienţi diabetici şi nediabetici. Există şi posibilitatea transplantului simultan rinichi-pancreas (organul în totalitate sau insule pancreatice izolate). Prognosticul pacienţilor diabetici depinde cu precădere de gradul afectării vasculare preexistente transplantului (în special în teritoriul coronarian şi periferic). Se descrie recurenţa nefropatiei diabetice pe grefă, însă pierderea grefei din această cauză urmează întotdeauna unei lungi perioade de funcţionalitate bună şi nu contraindică transplantul.

● **hiperoxaluria** - în prezent nu se practică transplantul renal izolat la pacienţii cu această afecţiune congenitală. Se consideră preferabil transplantul hepatic într-un stadiu mai precoce al bolii sau, atunci când s-a instalat şi afectarea renală, transplantul hepatic şi renal simultan.

● **cistinoza** - tratamentul de elecţie al copiilor afectaţi de această boală este transplantul renal precoce pentru a ameliora dezvoltarea lor ulterioară.

● **boala Fabry** - transplantul renal aplicat în această afecţiune a avut până în prezent rezultate nesatisfăcătoare.

● **amiloidoza** - supravieţuirea grefei la această categorie de pacienţi este foarte bună, mortalitatea fiind însă mai mare decât în cazul altor boli renale. Recurenţa bolii primare, ca şi a celei secundare (dacă nu a fost eradicată cauza) este regula, dar pierderea grefei din această cauză este rară în primii 10 ani posttransplant.

● **nefropatia urică** - problema principală pe care o ridică această afecţiune este depresia medulară care apare în cazul administrării simultane a azathioprinei cu allopurinolul, de aceea azathioprina nu se administrează pacienţilor care au nevoie de allopurinol permanent.

d. Nefropatia obstructivă

Este o cauză frecventă de insuficienţă renală, mai ales la copii, rezultatele transplantului renal fiind bune. Este necesară însă o evaluare corectă din punct de vedere urologic a căilor urinare inferioare pretransplant, cu corecţia chirurgicală, dacă aceasta este necesară. Se va încerca folosirea vezicii urinare proprii pentru implantarea ureterului, dar dacă acest lucru nu este posibil, soluţia este crearea unei neovezici din intestin.

e. Nefropatiile toxice

● **nefropatia analgetică** - problemele particulare ale acestui grup de pacienţi sunt legate de frecvenţa mai mare decât în populaţia generală (3,7% faţă de 0,3%) a carcinomului urotelial, precum şi de tendinţa lor de a fi mai necomplianţi la tratamentul imunosupresor şi de a continua abuzul de analgetice.

● **nefropatia toxicomanilor**, deşi încă relativ rară, va creşte în frecvenţă în viitor. Nu reprezintă o contraindicaţie pentru transplant, dar aceşti pacienţi au o incidenţă crescută a infecţiei HIV.

f. Boli de sistem

● **lupusul eritematos sistemic** - datorită faptului că procesul imunologic are tendinţa de a se stinge spontan după apariţia insuficienţei renale (prin efectul imunosupresor al uremiei), evoluţia acestor pacienţi este bună. Majoritatea autorilor consideră că nu este necesar să se temporizeze transplantul până la negativarea probelor serologice. Recurenţa bolii pe grefă se descrie, fără însă a afecta evoluţia pacienţilor pe termen scurt şi mediu;

● **vasculitele** - deşi datele se referă la un număr mic de cazuri, pare recomandabil să se aştepte pentru transplant până la un moment în care, din punct de vedere clinic şi al titrului ANCA, boala este relativ inactivă. Se descrie reactivarea bolii posttransplant, caz în care se recomandă introducerea ciclofosfamidei în schema de imunosupresie.

g. Sindromul hemolitic-uremic: recurenţa bolii pe grefă este frecventă şi se discută rolul ciclosporinei în precipitarea recurenţei.

h. Tumorile renale - datorită frecvenţei mari a recidivei tumorale (până la 50%) în primul an, se recomandă transplantarea doar la 1-2 ani după tratarea tumorii.

2. Vârsta

Nu mai reprezintă în prezent o contraindicaţie în sine pentru transplant; sub un an se preferă aplicarea dializei, cu transplantarea ulterioară. La pacienţii vârstnici, supravieţuirea grefei este fel de bună ca cea întâlnită la pacienţii tineri, fiind însă relativ frecvent descesul pacientului cu grefă funcţională. Speranţa de viaţă a vârstnicului, uneori mai redusă decât timpul probabil de supravieţuire a grefei, face ca multe centre să excludă de pe listele de primitori potenţiali pacienţii peste 55-60 ani, cu atât mai mult cu cât oferta de organe este insuficientă.

3. Examinarea clinică şi paraclinică a potenţialului primitor are scopul de a evidenţia orice factor medical sau psihosocial care ar putea creşte riscul de morbiditate/mortalitate posttransplant.

a. Hipertensiunea arterială

Controlul hipertensiunii devine de obicei şi mai dificil posttransplant; în ultimul timp s-a reluat în considerare posibilitatea ca în unele din aceste cazuri, selecţionate, să se practice nefrectomia rinichilor nativi (chirurgical sau prin embolizare);

b. Capitalul vascular

Evaluarea pretransplant a riscului vascular pentru fiecare pacient (coronare, vase periferice) este importantă deoarece afecţiunile cardiovasculare sunt pe primul loc între cauzele de deces la pacientul cu insuficienţă renală. Prezenţa unor leziuni coronariene severe impune corectarea chirurgicală pretransplant. Cunoaşterea stării vaselor periferice este importantă pentru chirurg în aprecierea riscului operator.

c. Boala ulceroasă

Prezenţa unui ulcer gastroduodenal activ în prezent sau în antecedente impune un tratament medicamentos adecvat, iar dacă acesta nu duce la vindecarea ulcerului, se recomandă tratament chirurgical, deoarece posttransplant sub tratament cortizonic creşte mult riscul de complicaţii hemoragice şi/sau perforaţie.

d. Infecţiile - pulmonare, urinare, de cateter etc. vor fi căutate în mod activ şi tratate corect.

e. Determinări virale:

● se va determina titrul de anticorpi antiCMV (citomegalovirus), iar absenţa lor va indica transplantarea unui rinichi de la donator sero-negativ pentru CMV;

• prezenţa markerilor pentru hepatită B şi C nu reprezintă o contraindicaţie pentru transplant, dar creşte riscul de dezvoltare pe termen lung, sub imunosupresie, a unei hepatopatii active până la ciroză şi carcinom hepatic;

Evaluarea pretransplant a primitorului

1. EXAMEN GENERAL
- anamneză, examen clinic
- examen ginecologic, frotiu
- proba Adler
- radiografie toracică, EKG

2. EXAMINĂRI BIOCHIMICE
- uree, creatinină, electroliţi
- proteine, electroforeza proteinelor serice,transferină
- Ca seric, PO4, Mg, fosfataza alcalină
- transaminaze, bilirubină, LDH
- colesterol, trigliceride
- amilaze, acid uric, PTH

3. EXAMINĂRI HEMATOLOGICE
- hemoglobină, leucocite
- formula leucocitară
- trombocite, T Quick, T Howell
- test Coombs direct
- aglutinine la rece

4. TESTE SEROLOGICE
- CMV, herpes, RBW
- HIV
- AgHBs, AcHBs, AgHBc

5. TESTE IMUNOLOGICE
- complement seric
- factor reumatoid
- subseturi de celule T
- teste cutanate

6. TIPIZARE TISULARĂ
- grup ABO
- HLA A, B, C DR
- crossmatch

7. EXAMINĂRI BACTERIOLOGICE
- hemoculturi
- uroculturi
- culturi nazale
- culturi faringiene
- coproculturi

8. EXAMINĂRI URINARE
- examen sumar urină şi sediment
- proteinurie
- clearance creatinină
- cistografie micţională

9. EXAMINĂRI IMAGISTICE
- examen baritat digestiv
- colonografie (peste 50 ani)
- ecografie abdominală
- radiografii osoase şi de sinusuri
- panoramic dentar

10. ALTELE
- probe funcţionale respiratorii
- gazometrie sanguină
- cistoscopie
- ecocardiografie
- angiografie coronariană etc.

f. Hiperparatiroidismul secundar sever, care nu răspunde la tratamentul medicamentos, va fi rezolvat prin paratiroidectomie;

g. Anticorpi antiHLA - din punct de vedere imunologic, pe lângă tipizare a HLA, primitorilor potenţiali de transplant renal li se determină periodic şi, în plus, după transfuzii sau pierderea unei grefe, titrul de Ac anti HLA. Pacienţilor înalt sensibilizaţi faţă de Ag HLA este foarte dificil să li se găsească un donator compatibil. Reducerea transfuziilor aplicate pacienţilor cu IRC prin aplicarea pe scară largă a eritropoietinei recombinante umane va duce în viitor la scăderea numărului de pacienţi înalt sensibilizaţi faţă de alloAg HLA.

B. PREGĂTIREA PENTRU TRANSPLANT A POTENŢIALULUI PRIMITOR

1. Dializa pretransplant (hemodializă, dializă peritoneală) este necesară în majoritatea cazurilor, pentru a aduce pacientul uremic la o stare de echilibru. Timpul scurs de la începerea tratamentului prin dializă până la transplant nu are influenţă asupra evoluţiei grefei.

2. Transfuziile pretransplant - iniţial contraindicate pentru a evita formarea de Ac anti HLA, apoi indicate deoarece bolnavii hipertransfuzaţi supravieţuiau comparativ mai mult; astăzi s-a renunţat la transfuzarea deliberată a primitorilor de transplant renal din mai multe motive:

• perfecţionarea întregului proces de îngrijire a pacienţilor transplantaţi a dus la creşterea supravieţuirii grefei, chiar înainte de introducerea ciclosporinei în practică;

● ciclosporina A a ameliorat în mod semnificativ supravieţuirea grefei pe termen scurt, estompând efectul transfuziilor;

● disponibilitatea pe scară largă a eritropoietinei recombinante umane reduce tot mai mult folosirea transfuziilor la situaţiile acute;

● riscul de transfuzare a agenţilor infecţioşi (HIV, virusuri hepatitice B şi C, CMV) este redus prin evitarea transfuziilor.

3. Intervenţiile chirurgicale pretransplant

● nefrectomia bilaterală, deşi larg folosită în primii ani ai transplantului renal, este foarte rară în prezent. Se aplică în caz de hipertensiune arterială care nu poate fi controlată medicamentos, infecţie persistentă determinată de calculoza renală, hidronefroză, tumori renale bilaterale, rinichi polichistici care au dimensiuni foarte mari sau sunt persistent infectaţi;

● se recomandă corectarea chirurgicală a oricărei patologii a căilor urinare;

● splenectomia a fost iniţial aplicată în scopul de a îmbunătăţi supravieţuirea grefei; nu mai este în prezent indicată.

C. PREGĂTIREA PREOPERATORIE IMEDIATĂ A PRIMITORULUI

1. Donator viu înrudit - se poate planifica intervenţia în momentul optim pentru pacient; infecţiile eventual prezente pot fi tratate corect şi complet; crossmatch-ul se va repeta în săptămâna dinaintea transplantului.

2. Donator cadavru - se vor determina imediat înainte de transplant hemograma, coagulograma şi examinările biochimice curente, radiografia toracică şi EKG. Hiperpotasemia, dacă este prezentă, va fi corectată prin hemodializă, reducerea ureei şi creatininei nefiind în sine necesară. Se va evita hipovolemia (pacientul va rămâne deasupra greutăţii ideale cu 1-2kg). Se vor efectua teste pentru depistarea infecţiilor (urinară, pulmonară, de cateter) şi se va începe tratament antibiotic dacă acestea sunt prezente. Atitudinea faţă de iniţierea imunosupresiei pretransplant diferă de la centru la centru.

III. DONATORUL

A. GENERALITĂŢI

Allografele umane provin de la mai multe categorii de donatori.

Tipuri de donatori în funcţie de compatibilitatea imunologică

● **DONATOR VIU ÎNRUDIT**
- gemeni monozigoţi
- fraţi / surori HLA identici
- fraţi / surori, părinţi, copii, rude haploidentice
- rude îndepărtate

● **DONATOR VIU NEÎNRUDIT**

● **DONATOR CADAVRU**

În primii ani ai transplantului s-au utilizat rinichi de la pacienţi care au suferit un stop cardiac şi au decedat **(non heart-beating donors)**. Datorită unei inevitabile perioade de ischemie caldă înainte de prelevare, aceste organe au un risc mare de nefuncţionalitate primară, iar în prezent acest tip de donator se utilizează foarte rar, doar în cazul în care stopul cardiac se produce într-o sală operatorie şi există disponibilă o echipă calificată pentru recoltarea de organe. Prin definirea conceptului de moarte cerebrală în anii 1970, principala sursă de organe de la cadavru a fost repezentată de donatorii cu moarte cerebrală ale căror organe sunt menţinute viabile un timp limitat prin mijloace artificiale, până la realizarea prelevării organelor **(heart-beating donors)**. O altă categorie este **donatorul viu înrudit** (părinţi, fraţi, surori şi foarte rar copii ai pacientului) sau rude mai îndepărtate (unchi, mătuşi, bunici, veri). Ultima grupă este reprezentată de **donatorul viu neînrudit genetic,** care este, cel mai frecvent, soţul sau soţia pacientului. Unele centre acceptă în această categorie şi "prieteni" foarte motivaţi ai pacientului. Legislaţia (inclusiv în ţara noastră) nu permite comercializarea organelor pentru transplant.

B. TRANSPLANTUL RENAL DE LA DONATOR VIU

1. Argumente - utilizarea sa este justificată de mai multe observaţii:

- rezultatul global de supravieţuire a grefei şi pacientului mai bun decât pentru transplantul renal de la cadavru, diferenţă care s-a păstrat şi în era modernă de perfecţionare a tehnicii transplantului renal şi a tratamentului imunosupresor;
- posibilitatea de a planifica trasplantul renal la momentul optim pentru primitor;
- disponibilitatea insuficientă de organe de la cadavru: proporţia transplantelor de la donator viu variază între aproape 100% în ţările în care transplantul de la cadavru nu este disponibil, până la mai puţin de 5% în alte ţări.

Donarea, cu condiţia ca donatorul să fie perfect sănătos, nu are efecte negative asupra perspectivei de viaţă şi sănătate a donatorului. Observarea unui număr mare de pacienţi uninefrectomizaţi pentru donare sau din alte motive nu a arătat pe termen lung (pe perioade de 20 ani şi chiar mai mult) efecte negative ale nefrectomiei.

2. Testarea donatorului - presupune evaluarea motivaţiei pentru donare, după o discuţie care să dea atât primitorului cât şi donatorului toate informaţiile necesare; apoi se vor efectua o serie de examinări, începând cu compatibilitatea în sistemul ABO, studii care să confirme o perfectă stare de sănătate a donatorului şi funcţia renală normală bilaterală. Donatorii hipertensivi vor fi excluşi chiar dacă valorile tensiunii arteriale sunt doar moderat crescute şi se va pune accent deosebit pe investigarea corectă a rudelor pacienţilor cu afecţiuni cu componentă ereditară (diabet zaharat, boală polichistică renală, hipertensiune arterială).

Evaluarea pretransplant a potenţialului donator viu

1. ANAMNEZA
- relaţia cu primitorul
- vârsta
- antecedente heredo-colaterale
- alergii
- profesie, preocupări, risc de contaminare cu HIV
- motivaţie
- consum de alcool, tutun, droguri

2. EXAMEN OBIECTIV
- examen obiectiv general
- măsurarea repetată a tensiunii arteriale

3. INVESTIGAŢII
- grup sanguin
- tipizare celulară, crossmatch
- sânge
  * uree, creatinină, electroliţi
  * acid uric, probe hepatice, Ca, fosfor
  * glicemie, colesterol, trigliceride
  * serologie virală (CMV, HIV, EBV, virusuri hepatitice C şi B)
  * RBW
  * clearance creatinină
- urină
  * urocultură, sediment
  * proteinurie, glicozurie
  * teste pentru hematurie, leucociturie
- examen radiologic toracic
- urografie
- EKG
- arteriografie renală selectivă

4. În funcţie de patologia primitorului, se mai pot adăuga:
- nefropatia de reflux: uroculturi repetate, cistografie micţională
- rinichi polichistic: ecografie renală; se acceptă doar donatori peste 30 ani
- diabet zaharat: test de toleranţă la glucoză
- sindrom Alport: audiometrie, excluderea hematuriei
- hemoglobinopatii: electroforeza hemoglobinei

3. Complicaţiile intra- şi postoperatorii sunt relativ rare.

a. Postoperator, îngrijirea donatorului se face la fel ca a oricărui pacient nefrectomizat, de preferat într-o secţie diferită de cea în care se găseşte primitorul. Deşi abordarea chirurgicală este extraperitoneală, ileusul este frecvent şi prelungit. Plaga este foarte dureroasă (deoarece implică excizia unei coaste şi dilacerare mare musculară). Se impune profilaxia trombozei venoase profunde. Reluarea activităţii profesionale se poate face în general după 3-6 săptămâni, dacă nu este vorba de muncă fizică excesiv de grea.

Complicaţii potenţiale ale nefrectomiei la donatorul viu

Plaga	infecţie, hematom, hernie.
Aparat respirator	atelectazie, pneumonie, pneumotorax, hemotorax, colecţie pleurală. embolie pulmonară.
Aparat urinar	necroză tubulară acută, infecţie urinară, retenţie de urină.
Altele:	ileus, tromboză venoasă profundă.
Complicaţii tardive	hipertensiune (cu aceeaşi incidenţă ca în populaţia generală), proteinurie, durere la nivelul plăgii.

Pe termen lung va fi evaluat la intervale din ce în ce mai lungi (săptămâni, luni).

c. Mortalitatea perioperatorie a donatorului este foarte greu de apreciat (în jur de 1 la 4000 intervenţii), cu embolia pulmonară ca principală cauză.

C. TRANSPLANTUL RENAL DE LA CADAVRU

Potenţialul donator de rinichi de la cadavru este o persoană anterior sănătoasă care a suferit un traumatism cerebral sever (accident de circulaţie, armă de foc, căderi), un accident vascular cerebral sau o hipoxie cerebrală severă (astm, tumori cerebrale, înec). Vârsta nu mai reprezintă un factor limitant absolut pentru donare, fiind folosiţi rinichii de la sugari (care se pot transplanta ambii în bloc la un adult) şi chiar de la pacienţi de peste 60-70 ani, după o atentă evaluare.

1. Contraindicaţiile prelevării de organe de la cadavru

ABSOLUTE
- stop cardio-respirator peste 30 minute
- afecţiuni maligne altele decât tumoră cerebrală primară şi tumori cutanate (excepţie melanomul malign)
- infecţie HIV
- bărbaţi homosexuali/bisexuali, utilizatori de droguri i.v. şi partenerii lor sexuali
- infecţie cu virusuri hepatitice C şi B
- insuficienţă renală cronică

RELATIVE
- insuficienţă renală acută
- vârsta peste 70 ani sau sub 3 ani
- hipertensiune arterială
- diabet zaharat
- septicemie cu germeni cu sensibilitate cunoscută

2. Etape

Realizarea transplantului renal de la cadavru implică mai multe etape:

a. Stabilirea diagnosticului de "comă ireversibilă" sau "moarte cerebrală":

(1) Definiţie

Conceptul de "moarte cerebrală" cuprinde pierderea ireversibilă a capacităţii de menţinere a conştienţei precum şi a capacităţii de a respira spontan. Aceste două funcţii sunt legate de activitatea trunchiului cerebral, care prin intermediul sistemului activator reticulat ascendent menţine starea de conştienţă, iar prin centrul respirator asigură respiraţia

spontană. Noţiunea de moarte cerebrală este deci legată de lezarea ireversibilă a trunchiului cerebral.

Conceptul s-a dezvoltat independent de activitatea de transplant, fiind necesar pentru a permite stabilirea momentului în care astfel de pacienţi nu mai au nici un potenţial de reversibilitate a leziunilor cerebrale, iar activitatea de menţinere artificială a activităţii respiratorii şi cardiace se poate întrerupe.

(2) Condiţii preliminare

Există multiple protocoale de stabilire a morţii cerebrale. (codul UK, criteriile Minnesota, criteriile Harvard etc.) şi este important ca fiecare centru medical să folosească criteriile menţionate în legislaţia locală. Diagnosticul de moarte cerebrală se face întotdeauna urmărind un protocol, care cuprinde mai multe etape. Diagnosticul de moarte cerebrală poate fi stabilit potrivit "codului UK" după ce sunt îndeplinite următoarele condiţii preliminare:

- pacient comatos ventilat mecanic;
- cauză cunoscută de lezare cerebrală;
- excluderea unor cauze reversibile de comă:
  - hipotermie;
  - blocare neuromusculară medicamentoasă;
  - tulburări metabolice severe;
  - intoxicaţii;
  - medicamente care deprimă sistemul nervos central;
- trecerea unui timp minim necesar pentru a fi luate măsurile terapeutice adecvate, timp care poate dura de la câteva ore (în caz de traumatism cerebral sau accident vascular cerebral) până la zile (pentru a exclude intoxicaţiile care nu pot fi determinate toxicologic).

Diagnosticul morţii cerebrale

1. CONDIŢII PRELIMINARE
- pacient comatos, ventilat mecanic
- cauză cunoscută a comei (leziune cerebrală de etiologie cunoscută)

2. SE VA EXCLUDE
- hipotermia primară
- intoxicaţii
- tulburări metabolice sau endocrine severe

3. TESTE
- absenţa reflexelor de trunchi cerebral
- apnee (strict definită)

(3) Diagnostic

După ce aceste condiţii preliminare au fost îndeplinite, se fac testele clinice care permit diagnosticul de moarte cerebrală, şi anume: certificarea absenţei reflexelor de trunchi cerebral şi a apneei.

- **Reflexele de trunchi cerebral** se testează la patul bolnavului; nu este necesară aparatura, notarea se face sub formă de absent sau prezent. Se testează:

- **reflexul pupilar la lumină** - testul poate fi influenţat prin administrarea de atropină în cursul resuscitării sau de midriatice pentru examinarea fundului de ochi;
- **reflexul corneean** - se va exercita o presiune suficientă;
- **reflexele vestibulare** - se testează după ce s-a examinat canalul auditiv extern pentru a nu conţine dop de cerumen. Se instilează în fiecare canal auditiv extern o cantitate suficientă (în jur de 20 ml) de apă rece de la gheaţă şi se urmăreşte absenţa mişcării globilor oculari timp de un minut;
- **răspunsul motor la stimularea ariei somatice aferente** - se testează lipsa grimasei de durere la stimularea teritoriului trigemenului (presiune în zona supraorbitară) sau la membre (apăsare fermă pe unghia de la mână sau picior);

- **reflexul de tuse** la introducerea sondei de aspiraţie traheală - necesită deconectarea pe timp scurt de la ventilator. Personalul mediu avizat va semnala de multe ori dispariţia acestui reflex în cursul îngrijirii curente.

● **Apneea** - prin această testare se stabileşte lipsa respiraţiei spontane în timpul deconectării de la ventilator un timp suficient ca $PaCO_2$ să crească la 50 mmHg, ceea ce reprezintă un stimul respirator destul de puternic pentru a declanşa respiraţia, dacă aceasta mai este posibilă. Înainte de deconectare, pacientul este ventilat cu O_2 100% timp de 10 minute pentru a evita hipoxia şi în timpul opririi ventilării se va administra O_2 pe sonda traheală. Evaluarea $PaCO_2$ se face prin determinarea gazelor sanguine sau se lasă pacientul neventilat timp de 10 minute.

Dacă se constată absenţa tuturor acestor manifestări de potenţială reversibilitate a leziunilor cerebrale, rezultatul se înscrie în documentele medicale şi, la un interval de câteva ore, testarea se repetă. Menţinerea aceluiaşi rezultat permite diagnosticarea morţii cerebrale.

Diagnosticarea morţii cerebrale se face, în funcţie de reglementările locale, de un număr de 1 până la 4 medici cu suficientă experienţă. Dacă se pune problema donării, aceşti medici nu pot să fie implicaţi în nici un fel în activitatea de transplant.

Reglementările în uz în majoritatea ţărilor din lume nu mai impun în prezent practicarea unor metode paraclinice de investigaţie care să confirme diagnosticul de moarte clinică. Acestea pot fi aplicate însă, în caz de traumatism facial sever, când reflexele de trunchi nu se pot determina. Se practică electroencefalografia, angiografia cerebrală, scintigrafia cerebrală şi ecografia Doppler transcraniană, toate aceste metode având însă dezavantaje.

(4) Prelevarea de organe

Odată diagnosticul de moarte cerebrală fiind stabilit, se poate trece la următoarele etape ale prelevării de organe pentru donare:

- **obţinerea acceptului pentru donare**: legislaţia diferă de la o ţară la alta cu privire la această problemă. În unele ţări, dacă pacientul nu şi-a exprimat în timpul vieţii intenţia de a dona organele după moarte, se consideră a nu fi acceptat aceasta, în altele, dimpotrivă, se consideră că dacă persoana nu a menţionat în timpul vieţii refuzul de a dona, acceptul este implicit. Prelevarea nu se poate face însă dacă familia decedatului nu îşi dă acordul, lucru care se întâmplă în până la 50% din cazuri, ceea ce reduce mult disponibilitatea de organe pentru transplant. Rata de acceptare depinde mult de experienţa personalului medical care expune situaţia familiei.

- **menţinerea organelor în condiţii optime până la prelevare** are o mare importanţă pentru rezultatul transplantelor. Se va menţine o stabilitate hemodinamică cât mai bună, cu tensiunea arterială sistolică de minimum 90 mmHg şi un debit urinar de peste 1ml/kg/oră. Lezarea cerebrală determină frecvent diabet insipid cu poliurie, o treime din cazuri necesitând administrarea de hormon antidiuretic.

- simultan se fac investigaţii pentru excluderea altor **contraindicaţii pentru donare**, cum ar fi infecţia HIV, hepatita B sau C; donatorii infectaţi bacterian sau fungic vor fi şi ei excluşi, la fel cei cu neoplasme, altele decât tumorile cerebrale primare şi tumorile cutanate (în afară de melanomul malign).

După parcurgerea tuturor acestor etape se pot recolta rinichii pentru donare (sau inima, plămânii, ficatul, pancreasul, intestinul subţire, os, cornee).

Recoltarea se face în sala de operaţii, în prezenţa unui anestezist, de către echipe specializate de chirurgi cu experienţă în acest domeniu.

D. XENOGREFELE RENALE

Rinichii umani disponibili nu pot face faţă cererii crescânde de organe pentru donare, de aceea se încearcă găsirea unor noi surse, care ar putea fi animalele. Diferenţele genetice foarte mari între specii fac însă ca răspunsul imunologic faţă de xenografe să fie foarte accentuat. Până în prezent, începând cu anul 1960, s-au realizat în lume un număr de 30 transplante de rinichi, ficat şi inimă de la cimpanzei, babuini şi porci la om, însă cu rezultate nesatisfăcătoare, supravieţuirea grefei fiind de câteva zile datorită unor episoade de rejet foarte severe. Xenografele ar putea însă în viitor să fie o soluţie la lipsa de organe pentru transplant.

IV. CONSERVAREA RINICHIULUI

A. ISCHEMIA

După prelevare, este necesar ca rinichiul să fie conservat o perioadă variabilă de timp pentru a se putea realiza tipizarea tisulară, alegerea primitorului, transportul organului şi pregătirea primitorului pentru operaţie. S-au raportat cazuri de conservare renală de până la 7 zile, timpul optim fiind însă de maximum 48-72 ore. Se încearcă reducerea mai ales a timpului de ischemie caldă, care produce cele mai severe leziuni tisulare. După 30 minute de ischemie caldă se poate aprecia că leziunile tisulare sunt ireversibile.

Ischemia determină depleţia celulară de substrat energetic şi oxigen, continuarea metabolismului anaerob şi acumularea de cataboliţi toxici, precum şi obstrucţie vasculară. Afectarea tisulară poate fi determinată şi de leziunile de reperfuzie.

B. METODE DE CONSERVARE

Rinichii sunt perfuzaţi cu o soluţie de conservare (după prelevare de la donatorul viu sau "in situ" la cadavru) şi apoi imersaţi în ser fiziologic sau soluţie de conservare rece. Ulterior, păstrarea se poate face prin două metode:

- Depozitarea statică - rinichii imersaţi în soluţie de conservare sunt menţinuţi într-un container la 0-4°C; metoda se aplică în cazul donatorului viu şi foarte frecvent şi la rinichi de cadavru;
- Conservarea prin perfuzarea continuă cu soluţie de conservare la 4-10°C; soluţia aduce continuu substrat metabolic şi spală metaboliţii toxici; metoda se aplică atunci când se prevede un timp de conservare mai lung (peste 48 ore) sau în cazul în care rinichiul a fost expus unui timp de ischemie caldă prea lung.
- Soluţiile folosite sunt diferite şi au o compoziţie asemănătoare cu a lichidului intracelular (soluţie Collins, Euro-Collins, soluţii care conţin citrat, soluţia Bretschneider HTK, soluţia Universităţii Wisconsin etc.).

V. ALEGEREA PRIMITORULUI PENTRU RINICHIUL DE CADAVRU

A. CRITERII

Existenţa în fiecare centru de transplant a unei liste importante de pacienţi care aşteaptă un transplant renal face necesar un mecanism cât mai obiectiv, prin care să se aleagă primitorul cel mai potrivit pentru un rinichi disponibil. Criteriile diferă uşor de la centru la altul şi se referă la:

1. Vârstă - diferenţa de vârstă între primitor şi donator nu are nici o influenţă asupra rezultatelor ulterioare în afara extremelor (copii foarte mici sau vârstnici). Rinichii donatorilor sub cinci ani şi mai ales sub doi ani au o supravieţuire net mai slabă, iar cei ai donatorilor peste 60 ani prezintă o mică diferenţă faţă de cei proveniţi de la pacienţii mai tineri în ceea ce priveşte supravieţuirea grefei;

2. Compatibilitatea în sistemul ABO se urmăreşte în marea majoritate a cazurilor. Datorită lipsei de rinichi de grup 0, unele centre transplantează primitorilor de grup sanguin 0 rinichi provenind de la donatori de grup A II, care au o mai mică expresie a antigenelor specifice decât cei aparţinând grupului A 0I, după prealabilă îndepărtare la primitor a Ac specifici prin plasmaferează sau imunoadsorbţie şi efectuarea splenectomiei. Compatibilitatea în sistemele Rhesus şi Lewis nu este necesară;

3. Compatibilitatea în sistemul HLA (vezi şi capitolul de imunologie) este un criteriu care se aplică cu rigurozitate variabilă în diferitele centre de transplant, dar oferă obiectivitate procesului de alegere a primitorului. Criteriul de alocare a rinichiului poate varia de la urmărirea selectării unui primitor cu incompatibilitate 0 până la folosirea primitorului cu cea mai bună compatibilitate care poare fi găsit. Cu cât teritoriul pe care o organizaţie de alocare a rinichilor îl acoperă este mai mare, cu atât şansele de a găsi un primitor cu incompatibilitate 0 sunt mai mari, dar creşte şi timpul de conservare a organului, datorită transportului. În mod curent se determină compatibilitatea dintre Ag sistemului major de

histocompatibilitate Ag HLA A, B şi DR, astfel existând câte 6 Ag pentru fiecare subiect. La o pereche primitor/donator unii determinanţi pot fi comuni (match), iar alţii diferiţi (mismatch). De exemplu, la perechea - primitor HLA A 1, 24; B 27, 35; DR 3, 5/donator HLA A 2, 24; B 7, 80; DR 2, 3 există doi determinanţi comuni (match) şi patru diferiţi (mismatch).

Studii efectuate pe un număr foarte mare de perechi arată că supravieţuirea grefei este cu atât mai bună cu cât există mai multe Ag comune sau mai puţine Ag diferite.

4. Crossmatch-ul (vezi şi capitolul de imunologie) se efectuează întotdeauna pretransplant, iar rezultatul pozitiv (care indică prezenţa de Ac citotoxici preformaţi la primitor faţă de Ag de histocompatibilitate ale donatorului) contraindică transplantul, deoarece grefa va fi pierdută prin rejet hiperacut.

B. "SENSIBILIZAREA ÎNALTĂ" HLA

De menţionat sunt şi primitorii "înalt sensibilizaţi" faţă de Ag HLA (care au Ac anti HLA faţă de un număr mare de alloantigene HLA, la titru înalt), pentru care se găseşte greu un donator potrivit. Pentru aceşti bolnavi, unele centre practică o politică de alocare preferenţială a rinichiului potrivit în cazul în care acesta există, precum şi aplicarea unor metode de desensibilizare, cum ar fi plasmafereza, imunoadsorbţia, combinate sau nu cu imunosupresoare. În prezent, majoritatea centrelor de transplant utilizează pentru crossmatch serul actual al primitorului, precum şi un ser mai vechi, din ultimele 6-12 luni, de obicei cel care a reacţionat faţă de un număr foarte mare de limfocite din "panel". Dacă serul vechi determină un crossmatch pozitiv, transplantul nu se efectuează, chiar dacă crossmatch-ul cu serul actual este negativ. Unele studii arată că în asemenea cazuri transplantul se poate face totuşi, fără riscuri deosebite, în special dacă Ac aparţin clasei IgM şi nu IgG, problema nefiind încă tranşată cu certitudine.

VI. PROBLEME DE CHIRURGIE A TRANSPLANTULUI RENAL

A. GENERALITĂŢI - ANATOMIE

Rinichiul se transplantează în fosa iliacă a primitorului, de preferinţă în cea dreaptă, uneori preferându-se transplantarea în fosa iliacă contralaterală părţii din care provine rinichiul. La copii se mai practică şi transplantarea în regiunea lombară joasă.

Artera renală este anastomozată termino-terminal la artera hipogastrică a primitorului sau termino-lateral la artera iliacă externă.

Vena renală este anastomozată termino-lateral la vena iliacă externă a primitorului, iar ureterul este implantat în vezica urinară.

B. COMPLICAŢII CHIRURGICALE

Problemele chirurgicale specifice ale transplantului renal sunt legate de riscul mare de infecţie şi vindecarea întârziată a plăgii, precum şi de hemostaza mai greu de realizat şi care se impune a fi cât mai minuţioasă.

VII. ANESTEZIA ÎN TRANSPLANTUL RENAL

Insuficienţa renală cronică determină alterarea farmacocineticii majorităţii anestezicelor. Preparatul folosit se va alege pe criteriul unei acţiuni scurte, lipsei de nefrotoxicitate şi excreţiei preferabil extrarenale. Intraoperator se va acorda atenţie riscului de hiperpotasemie, se va proteja abordul vascular permanent al pacientului, iar abordul venos central va permite perfuzarea adecvată a pacientului, sub controlul presiunii venoase centrale.

VIII. TERAPIA IMUNOSUPRESOARE ÎN TRANSPLANTUL RENAL

A. GENERALITĂŢI

Datorită deosebirilor antigenice între primitor şi donator, realizarea unui transplant renal determină declanşarea unei cascade de evenimente imunologice care duce la lezarea progresivă a grefei până la distrugerea sa, motiv pentru care pacienţilor transplantaţi renal li se administrează medicaţie imunosupresoare.

Dezvoltarea continuă a cunoştinţelor privind recunoaşterea şi răspunsul faţă de Ag de histocompatibilitate a dus la o mai bună înţelegere a mecanismelor de acţiune a medicamentelor imunosupresoare.

1. Limfocitele T - au un rol central în recunoaşterea şi răspunsul faţă de Ag prezente în grefă, dintre care cele aparţinând sistemului major de histocompatibilitate (CMH), respectiv Ag HLA, sunt cele mai importante (vezi şi capitolul de imunologie).

a. Antigenele clasei I (A. B. C) se găsesc pe suprafaţa tuturor celulelor nucleate, pe când cele de **clasa II** (DR. DP. DQ) doar pe LB, monocite-macrofage, celule dendritice, LT activate, iar în condiţii de inflamaţie apar şi pe endoteliul vascular, celule epiteliale intestinale, celule tubulare renale. Cele două tipuri de Ag au o distribuţie dinamică pe diferitele celule, expresia lor fiind influenţată de diferite mecanisme reglatoare.

b. Antigenele clasei II sunt responsabile pentru iniţierea RI, fiind recunoscute de LTh (CD4+). Ca urmare a acestei recunoaşteri are loc activarea LTh cu eliberearea de limfokine, inclusiv factorul stimulator al macrofagelor (MSF), ceea ce determină producerea de interleukină-1 (IL-1) de către macrofage. IL-1 stimulează eliberarea de interleukină-2 (IL-2) de către LTh.

2. Fiziologie

Antigenele clasei I sunt recunoscute de LTc (CD8+), care prin activare dezvoltă receptori pentru IL-2. Aceasta interacţionează cu receptori specifici pentru ambele tipuri de limfocite, determinând proliferarea lor clonală. IL-2 stimulează şi eliberarea de γ interferon de către limfocite, acesta din urmă având efect de activare a macrofagelor şi de stimulare a expresiei Ag de histocompatibilitate pe celulele care în mod obişnuit nu le posedă, efectul fiind de creştere a vulnerabilităţii acestor celule la acţiunea limfocitelor citotoxice.

B. MECANISME DE DISTRUGERE A GREFEI

Distrugerea grefei se produce prin mecanisme imunologice diverse:

- mecanism umoral prin Ac specifici şi citotoxicitate mediată prin Ac;
- mecanism celular prin LTc;
- hipersensibilitate de tip întârziat şi acţiune a limfocitelor natural killer (LNK).

C. TERAPIA INUNOSUPRESOARE

Medicamentele imunosupresoare intervin la nivele diferite ale acestui mecanism în cascadă . Aplicarea lor deprimă nu numai răspunsul imunologic faţă de grefă, ci în general activitatea imunologică, scăzând posibilităţile de apărare a organismului faţă de bacterii, virusuri, fungi, celule degenerate malign.

1. CICLOSPORINA A a fost iniţial izolată din ciupercile Toly-procladium inflatum şi Cylindrocarpon lucidum ca antifungic, ulterior evidenţiindu-se puternicul său efect imunosupresor. Molecula este formată din 11 aminoacizi în majoritate hidrofobi şi are o greutate moleculară de 1200 KD. Introducerea sa în practica transplantului clinic s-a făcut în anul 1978 şi a reprezentat un mare progres prin ameliorarea ratei de supravieţuire a grefei, mai ales pe termen scurt.

a. Mecanismul de acţiune constă în reducerea activării limfocitare prin **inhibarea la nivel transcripţional a sintezei de IL-2 de către LT activate.** Secundar se produce reducerea sintezei de IL-3, IL-4, γ-IFN, GM-CSF. La nivel celular, acţiunea se realizează prin blocarea răspunsului celular la influxul de Ca^{2+} datorită interferării activării proteinkinazei C. Acest proces implică legarea ciclosporinei A de o proteină citoplasmatică numită ciclofilină. Ciclosporina A nu inhibă LT supresoare, iar efectul pe LB este controversat. Preparatul nu afectează activitatea chemotactică a neutrofilelor şi nici fagocitoza şi nu are acţiune asupra altor linii celulare medulare. Nefiind citotoxică, efectul este reversibil la întreruperea tratamentului.

b. Mod de prezentare

Ciclosporina A se poate administra atât intravenos, cât şi per os, fiind disponibile fiole de 50 mg/ml, soluţie pentru uz oral de 100 mg/ml şi capsule de 100, 50, 25 mg.

c. Cantitatea administrată depinde de protocolul centrului de transplant şi de nivelul sanguin, per os administrându-se 3-10 mg/kg/zi, în două prize, iar intravenos aproximativ 1/3 din această doză.

d. Monitorizarea

Pentru umărirea tratamentului şi stabilirea dozelor optime (în vederea evitării atât a unor nivele sanguine subterapeutice, cât şi a celor toxice, preparatul având o fereastră terapeutică îngustă) este necesară **monitorizarea ciclosporinemiei pe tot parcursul tratamentului.** Determinarea se face din **sânge integral** şi nu din ser sau plasmă, deoarece raportul concentraţiei ciclosporinei plasmă/eritrocite este într-un echilibru dependent de temperatură (la 37°C circa 45% din ciclosporină se găseşte în plasmă, pe când odată cu scăderea temperaturii concentraţia în plasmă scade până la 20%). Mai trebuie ţinut seama de faptul că în sânge apar o multitudine de metaboliţi hepatici ai ciclosporinei, care nu au efecte imunosupresoare, dar ar putea avea efecte toxice.

- **Metodele de dozare sunt**
  - procedeul cromatografic (HPLC-high performance liquid chromatography);
  - metode radioimunologice (RIA);
  - fluorescenţa polarizată cu imunoadsorbţie (FPIA).

Ultimele două metode sunt rapide, uşor de efectuat şi pentru ele există preparate standardizate, ceea ce permite compararea rezultatelor obţinute în laboratoare diferite.

- **Concentraţie serică**

Se urmăreşte menţinerea unui nivel sanguin de **100-200 ng/ml** în primele 6 luni şi apoi în jur de **100 ng/ml** pe termen lung, ceea ce se obţine cu doze de **3-7 mg/kg/zi per os.**

e. Efecte adverse

Determinarea frecventă a ciclosporinemiei este importantă şi datorită efectelor secundare relativ numeroase.

Efectele secundare ale ciclosporinei A

RENALE	nefrotoxicitate, sindrom hemolitic-uremic
HEPATICE	toxicitate
NEOPLAZICE	limfoame, cancere genitale, cutanate etc.
DERMATOLOGICE	hipertricoză, erupţii, îngroşarea pielii
DENTARE	hipertrofie gingivală
GASTROINTESTINALE	anorexie, greţuri, scădere în greutate
METABOLICE	hiperpotasemie, hiperuricemie, hipomagneziemie, hiperglicemie, hipercolesterolemie
NEUROLOGICE	tremor, convulsii, parestezii, depresie
CARDIOVASCULARE	retenţie hidrică, hipertensiune arterială, fenomen Raynaud, CID
HEMATOLOGICE	anemie hemolitică

(1) Nefrotoxicitatea - este efectul secundar cel mai de temut.

Mecanismele prin care se produce sunt:

- **un efect hemodinamic** care produce scăderea fluxului renal sanguin prin creşterea rezistenţei vasculare la nivelul arteriolei aferente glomerulare (cauza care determină această vasoconstricţie este reducerea secreţiei renale de prostaglandine vasodilatatoare);
- **un mecanism toxic direct,** mai cu seamă la nivelul tubular proximal.

În timp, aceste fenomene duc la scleroză nefronală.

Pe plan **clinic** nefrotoxicitatea ciclosporinică se validează în trei timpi:

- **nefrotoxicitatea ciclosporinică imediată,** care ar determina nefuncţionalitatea primară a unor grefe (mai ales în cazul transplantului de la cadavru, unde rinichiul este supus unor perioade îndelungate de ischemie);
- **nefrotoxicitatea ciclosporinică acută,** care se manifestă în primele săptămâni post-transplant şi este uneori greu de diferenţiat de rejetul acut. Fenomenele sunt reversibile la reducerea dozelor;

● **nefrotoxicitatea ciclosporinică cronică** se manifestă histologic ca o fibroză severă difuză sau în benzi cu arteriolosclerozã; se adaugă de cele mai multe ori unui rejet cronic, contribuind la declinul lent al funcţiei renale.

(2) Hepatotoxicitatea se manifestă ca o alterare a probelor hepatice reversibilă la scăderea dozelor, fără modificări histologice. Apare rar la dozele relativ mici utilizate în prezent. Ciclosporina nu se administrează pacienţilor cu funcţie hepatică alterată deoarece metabolizarea sa are loc la acest nivel, ceea ce face ca nivelul sanguin să fie neprevăzut de mare în astfel de cazuri.

(3) Neoplazii - se constată apariţia mai frecventă a limfoamelor şi a carcinoamelor cutanate (mai ales în ţările însorite);

(4) Reacţii cutanate - la nivel cutanat hirsutismul apare, în grade diferite, practic la toţi pacienţii, la fel şi îngroşarea pielii prin hiperkeratoză cu formarea de chiste sebacee; acestea pot ridica probleme cosmetice supărătoare mai ales la femei;

(5) Reacţii gastrointestinale - ciclosporina produce frecvent greţuri, vărsături, posibil şi datorită gustului foarte neplăcut;

(6) Efecte metabolice

- hiperkalemie, prin scăderea aldosteronului seric sau prin defect tubular primar;
- hiperuricemie până la gută (probabil tot prin defect tubular primar);
- hiperglicemie (prin efect toxic direct pe celulele beta pancreatice);
- hipomagneziemie (prin creşterea eliminării renale a magneziului);

(7) Efecte neurologice - tremor, convulsii, parestezii, depresie, determinate de efectul toxic al preparatului şi/sau hipomagneziemie;

(8) Cardiovascular ciclosporina determină hipertensiune (mecanismul fiind probabil secundar vasoconstricţiei intrarenale şi activării simpatice), precum şi o creştere a incidenţei trombozelor arteriale şi venoase, care s-ar putea datora inhibării metabolismului acidului arahidonic;

(9) Dentar - se produce hipertrofie gingivală, uneori destul de importantă şi care nu poate fi prevenită prin igienă dentară riguroasă; nu are un tratament specific; poate necesita excizare;

(10) Efecte hematologice - se poate produce anemie hemolitică autoimună atunci când un rinichi de grup 0 este transplantat unui primitor de grup A sau B, fenomen care este un tip de reacţie grefă contra gazdă şi reflectă mai buna imunosupresie pe care ciclosporina o asigură;

Interacţiuni medicamentoase ale ciclosporinei A

MEDICAMENTE CARE CRESC NIVELUL SANGUIN AL CICLOSPORINEI A

- ketoconazol	- corticosteroizi în doze mari
- eritromicină	- doxiciclină
- nicardipină	- josamicină
- verapamil	- metoclopramid
- diltiazem	- furosemid în doze mari

MEDICAMENTE CARE SCAD NIVELUL SANGUIN AL CICLOSPORINEI

- fenitoin	- carbamazepină
- fenobarbital	- trimetoprim + sulfametoxazol i.v.
- izoniazidă	- dilantin
- rifampicină	

MEDICAMENTE CU TOXICITATE RENALĂ ADITIVĂ

- aminoglicozide	- AINS
- amfotericina B	- trimetoprim
- melfalan	- trimetoprim + sulfametoxazol

(11) Interacţiuni medicamentoase: ciclosporina este metabolizată în întregime în ficat, probabil prin intermediul citocromului P 450, iar excreţia este biliară. Preparatele

medicamentoase care produc inducţie enzimatică vor creşte metabolizarea ciclosporinei cu reducerea nivelului sanguin. Alte medicamente au efect nefrotoxic aditiv. Cunoaşterea acestor interacţiuni medicamentoase este foarte importantă. Asocierea la ciclosporină a ketoconazolului, un antimicotic care inhibă sistemul enzimatic hepatic, deci creşte nivelul sanguin de ciclosporină. a permis în unele studii utilizarea unor doze de ciclosporină cu 80% mai mici, cu efect similar pe termen scurt şi lung, ceea ce este foarte semnificativ din punct de vedere economic.

2. **AZATHIOPRINA** face parte dintre thiopurine. La nivel hepatic este metabolizată în 6-mercaptopurină şi apoi în acid 6-thioinozinic.

a. Mecanism de acţiune

Inhibă sinteza de ADN şi ARN prin împiedicarea sintezei acizilor adenilic şi guanilic din acid inozinic şi supresează sinteza de purine prin activarea unei bucle de feedback negativ. Acidul 6-thioinozinic se încorporează în acizii nucleici şi determină rupturi cromozomiale. Azathioprina are şi efect de blocare a sintezei de IL-2.

b. Farmacocinetică

Catabolizarea azathioprinei se face prin oxidare de către xantinoxidază, de aceea administrarea concomitentă de allopurinol determină creşterea nivelului seric al preparatului. Excreţia metaboliţilor inactivi se face renal. Azathioprina necesită o singură administrare pe zi, per os sau intravenos.

c. Efecte secundare ale azatioprinei

- mielodepresie;
- alopecie;
- anemie megaloblastică;
- subţierea pielii;
- hepatotoxicitate;
- tumori maligne;
- pancreatită acută.

(1) Hematologice - se produce mielodepresie care se manifestă prin leucopenie, trombocitopenia este foarte rară. Efectul hematologic este dependent de doză, dar reactivitatea individuală variază foarte mult. La doza folosită curent în prezent, de **1,5mg/kg/zi**, leucopenia are cel mai frecvent etiologie virală. Asupra liniei eritroide efectul este de producere a unei anemii normocrome, normocitare, dar este posibilă şi apariţia unei anemii megaloblastice.

(2) Hepatice - se atribuie azthioprinei un efect hepatotoxic, deşi mulţi autori neagă acest efect, considerându-l de etiologie virală;

(3) Alopecia sau numai o subţiere a firelor de păr afectează aspectul pacienţilor, dar nu necesită reducerea dozelor;

(4) Favorizarea infecţiilor.

(5) Creşterea frecvenţei neoplaziilor - azathioprina a fost asociată mai ales cu carcinomul scuamos cutanat.

3. CORTICOSTEROIZII

a. Acţiune

Efectele corticosteroizilor asupra sistemului imun sunt numeroase şi complexe. Corticosteroizii au un efect de **inhibare a unor fenomene inflamatorii nespecifice** (reducerea eliberării de enzime lizozomale din neutrofile, scăderea răspunsului chemotactic al neutrofilelor şi macrofagelor, scăderea permeabilităţii vasculare, reducerea edemului local), dar mai ales a unor fenomene imunologice specifice prin **reducerea producţiei şi eliberării de IL-1 de către macrofage**, ceea ce determină scăderea producţiei şi a altor citokine. Asupra macrofagelor corticosteroizii mai au şi un efect de inhibare a fagocitozei şi digestiei lizozomale, reducere a expresiei şi activităţii receptorilor macrofagelor pentru Fc şi C3. Se folosesc în practică mai ales prednisolonul şi metilprednisolonul, în doze variabile. Metabolizarea corticosteroizilor are loc la nivel hepatic.

b. **Efectele secundare** sunt numeroase şi cunoscute.

Efectele secundare ale corticosteroizilor

- **efecte generale**	* facies cushingoid, distribuţie specifică a ţesutului adipos
	* obezitate
	* întârzierea creşterii la copii
- **efecte dermatologice**	* fragilitatea pielii
	* acnee
	* întârzierea vindecării plăgilor
- **efecte gastrointestinale**	* ulcere
- **efecte pancreatice**	* pancreatită acută
	* diabet cortizonic
- **efecte cardiovasculare**	* hipertensiune
- **efecte psihice**	* tulburări psihiatrice
- **efecte osteo-articulare**	* necroză aseptică
	* osteoporoză

4. SERUL ANTILIMFOCITAR se obţine prin purificare din serul unor animale (iepuri, cai sau capre) imunizate cu limfocite, timocite sau limfoblaşti umani de cultură.

a. Acţiune

Anticorpii heterologi sunt îndreptaţi **împotriva Ag de suprafaţă ale celulelor folosite pentru imunizare.** Dintre acestea, unele sunt specifice pentru LB sau chiar pentru ţesuturi nelimfoide. Se produce activarea C cu liza celulelor purtătoare a respectivelor Ag de suprafaţă, cu depleţia limfocitelor periferice, care apare rapid şi este importantă însă tranzitorie, de aceea se consideră că cel puţin în parte efectul supresor al serului antilimfocitar este determinat şi prin intermediul activării LTs.

b. Mod de administrare

Se administrează fie profilactic (în schemele imunosupresive triple sau cvadruple sau în cadrul terapiei secvenţiale), fie în tratamentul rejetului acut, în doză de 10-15 mg/kg/zi, intravenos, timp de 10-14 zile.

c. Monitorizare

Efectul este monitorizat prin determinarea **numărului de LT CD3+** (limfocite mature) în sângele periferic. Scăderea lor sub 10% din valoarea preexistentă tratamentului arată un efect bun. Dezavantajul este marea variabilitate în potenţă şi toxicitate între loturi sau chiar în cadrul aceluiaşi lot.

d. Reacţii adverse

Reacţiile care apar la prima administrare se datoresc pirogenilor eliberaţi prin liza limfocitelor şi eliberării simultane de citokine. Trombocitopenia este determinată de existenţa în preparat a Ac antiplachetari, dar şi de agregare plachetară ireversibilă la nivel pulmonar sub acţiunea preparatului.

5. ANTICORPII MONOCLONALI

a. Metode de obtinere

Spre deosebire de preparatele policlonale antilimfocitare care au o mare varabilitate de potenţă şi toxicitate şi nu au specificitate, Ac monoclonali au o mare selectivitate şi uniformitate. Obţinerea lor sa face în mai multe etape: se imunizează şoareci cu Ag dorite (LT sau fragmente de membrană celulară limfocitară), iar celulele splenice recoltate de la aceste animale sunt fuzionate cu celule mielomatoase de şoarece, ceea ce face ca hibridul obţinut să se dividă practic indefinit. Se selectează dintre aceste celule cele care produc Ac doriţi şi apoi aceştia sunt purificaţi din supernatantul culturii. În prezent, singurul preparat disponibil comercial este **OKT3, care este îndreptat împotriva determinantului antigenic de suprafaţă CD3+.**

b. Efecte

Administrarea Ac monoclonali duce la consecinţe diferite: interacţiunea acestora cu celula purtătoare a determinantului antigenic respectiv duce la **modulare antigenică,** adică

la blocarea acţiunilor specifice ale celulei respective dependente de respectivul determinant antigenic (recunoaştere imună, legare de alte celule, eliberare de semnale intercelulare sau răspuns la asemenea semnale etc.). De cele mai multe ori, printr-un proces de internalizare, determinantul antigenic respectiv dispare de pe suprafaţa celulară. Uneori efectul este liza celulară prin activarea complementului. Administrarea OKT3 duce prompt (în minute) la dispariţia din circulaţie a LT. După 3-5 zile, în circulaţie reapar LT, dar care nu au determinantul CD3 pe suprafaţă, ceea ce le face **imunoincompetente.** În biopsiile din grefă se evidenţiază însă persistenţa unor LT CD3+, chiar dacă răspunsul la preparat este bun.

c. Administrare

OKT3 se administrează profilactic sau în tratamentul rejetului acut în doză de **5 mg/zi, i.v., timp de 10-14 zile**.

d. Monitorizare

Urmărirea efectului se face prin **determinarea LT CD3+** în sângele periferic, reapariţia lor semnalând necesitatea de a creşte doza. Se determină şi Ac specifici, a căror apariţie face imposibilă readministrarea preparatului în caz de recidivă a rejetului.

e. Reacţii adverse

EFECTE SECUNDARE ALE SERULUI ANTILIMFOCITAR ŞI ANTICORPILOR MONOCLONALI

SER ANTILIMFOCITAR	ANTICORPI MONOCLONALI
● **efecte imediate**	● **efecte imediate**
febră, frisoane	febră, frisoane
eritem pruriginos	dispnee, bronhospasm
tromboflebită locală	durere toracică
anafilaxie	tahicardie
hemoliză	hipertensiune
diaree, vărsături	hipotensiune
boala serului	tremor
	diaree, vărsături
	meningită aseptică, convulsii
	edem pulmonar letal
● **efecte pe termen mediu/lung**	● **efecte pe termen mediu/lung**
infecţii virale	infecţii virale
infecţii oportuniste	infecţii oportuniste
trombocitopenie	neoplazii
anticorpi specifici	anticorpi specifici

- la prima administrare se produce **sindrom pseudogripal** cu febră, frisoane, diaree şi presiune toracică cu dispnee;
- edemul pulmonar sever se poate dezvolta la pacienţii hiperhidrataţi.

Aceste manifestări sunt determinate de eliberarea de citokine (TNF, IFN etc.).

- atât serul antilimfocitar, cât şi OKT3 favorizează infecţiile virale, cele cu germeni oportunişti, precum şi neoplaziile.

D. MODUL DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTELOR IMUNOSUPRESOARE

1. Tipuri de terapie

Centrele de transplant au dezvoltat în decursul anilor protocoale proprii de imunosupresie în funcţie de experienţa şi rezultatele proprii. Schematic, terapia cu imunosupresoare poate cuprinde:

- tratament profilactic;
- de inducere sau iniţiere;
- de întreţinere;
- tratamentul rejetului acut.

TRATAMENTUL IMUNOSUPRESOR ÎN TRANSPLANTUL RENAL

Tratament profilactic "de inducere"			
1. fără ciclosporină	* ATP	2,5 mg/kg/zi	
	* P	100 mg/zi sau MP 500-1000 mg/zi, i.v., 3 zile consecutiv 30 mg/zi (steroizi în doză mică)	
2. ciclosporină monoterapie	* CsA	17,5 mg/kg/zi	
3. dublă terapie	* CsA	10-15 mg/kg/zi	
	* P	20-30 mg/zi	
4. triplă terapie	* CsA	8-12,5 mg/kg/zi	
	* ATP	1,5 mg/kg/zi	
	* P	20-30 mg/zi	
5. cvadruplă terapie (terapie secvenţială)	* CsA	8-12,5 mg/kg/zi	(eventual ciclosporina se introduce doar după obţinerea unei funcţii bune)
	* ATP	1,5 mg/kg/zi	
	* P	20-30 mg/zi	
	* SAL	10-15 mg/kg/zi, 7-10 zile	
	* OKT3	5 mg/zi, 5-10 zile	
Tratament de întreţinere			
CsA		se reduce funcţie de nivelul sanguin - 3-7 mg/kg/zi	
ATP		1,5 mg/kg/zi	
P		5-15 mg/zi	
Tratamentul rejetului acut			
1. CORTICOSTEROIZI		MP 250-1000 mg/zi, i.v., 3-5 zile consecutiv sau PLN p.o. 200 mg/zi, 3-5 zile consecutiv, ambele urmate de reducere la doza de întreţinere	
2. SER ANTILIMFOCITAR		10-15 mg/kg/zi (sau în funcţie de recomandarea producătorului pentru preparatul disponibil), i.v., 10-14 zile	
3. OKT3		5 mg/zi, i.v., 10-14 zile	
4. PLASMAFEREZĂ		pentru rejetul vascular	

legendă CsA = ciclosporina A; P = prednison; PLN = prednisolon; MP = metil prednisolon; ATP = azathioprină; SAL = ser antilimfocitar

2. Tratamentul imunosupresor "de inducere" sau "de iniţiere"

Acest tratament se poate realiza utilizând corticosteroizi şi azathioprină (cu două variante care implică doze mari, respectiv reduse de corticosteroizi), în prezent acest tip de tratament fiind utilizat doar pentru donatorii vii HLA identici sau în ţările în care ciclosporina nu este disponibilă: majoritatea schemelor utilizate în lume la ora actuală cuprind ciclosporina A, în diferite variante:

- ciclosporină în monoterapie;
- ciclosporină + azathioprină + corticosteroizi;
- ser antilimfocitar/anticorpi monoclonali + azathioprină + corticosteroizi + ciclosporină;
- ser antilimfocitar/anticorpi monoclonali + azathioprină + corticosteorizi, cu introducerea ciclosporinei după obţinerea unei funcţii satisfăcătoare a grefei în scopul de a evita toxicitatea ciclosporinei pe o grefă vulnerabilă datorită ischemiei (această din urmă combinaţie poartă denumirea de **terapie secvenţială**).

c. Tratamentul imunosupresor de întreţinere poate cuprinde următoarele combinaţii de imunosupresoare:

- ciclosporină în monoterapie;
- azathioprină + corticosteroizi;
- ciclosporină + corticosteoizi;
- ciclosporină + corticosteroizi + azathioprină, această schemă fiind cel mai des folosită deoarece permite o bună imunosupresie cu doze relativ mici din fiecare preparat în parte, ceea ce reduce mult efectele secundare.

E. MEDICAMENTE IMUNOSUPRESOARE EXPERIMENTALE

1. FK-506 (Tacrolimus) este un antibiotic din clasa macrolidelor, produs al ciupercii Streptomyces tsukubaensis;

a. Fiziologie

Pe lângă efectele imunosupresoare, este şi antimicotic, dar nu are efecte antibacteriene. Este lipofil şi hidrofob. Mecanismul de acţiune este asemănător cu al ciclosporinei: produsul traversează membrana celulară şi se leagă de o imunofilină (FK-binding-protein), complexul format **împiedicând producţia de limfokine la nivel transpcripţional**. Se reduce astfel producţia de IL-2, IL-3, IL-4, γ-IFN de către LT activat. La fel ca ciclosporina, nu afectează LTs, însă efectul asupra LB este mai pronunţat, cu reducerea secreţiei de Ac. **Inhibă eliberarea de mediatori ai inflamaţiei din mastocite şi bazofile.**

b. Administrare

Se poate administra intravenos şi per os. Metabolizarea se face la nivel hepatic, eliminarea renală ca atare fiind foarte redusă. Se utilizează în prezent în tratamentul profilactic, alături de steroizi, în doze de **0,075-0,1 mg/kg/zi, i.v., apoi 0,15-0,1mg/kg/zi per os,** dar şi în tratamentul rejetului acut corticorezistent.

c. Monitorizare

Necesită, la fel ca şi ciclosporina, dozarea nivelului sanguin, care trebuie menţinut, în faza precoce posttransplant, la **15-20 ng/ml**. Dozarea se face din sângele integral datorită aceleiaşi distribuţii plasmă/eritrocite dependente de temperatură.

d. Efectele secundare - sunt în mare măsură asemănătoare cu cele ale ciclosporinei, cu unele deosebiri: nefrotoxicitatea este mai redusă, iar hipertensiunea arterială, hiperuricemia, hipertricoza şi hipertrofia gingivală nu se produc. Interacţiunile medicamentoase sunt asemănătoare cu cele ale ciclosporinei.

2. Rapamicina este un antibiotic din clasa macrolidelor izolat din ciuperca Streptomyces hydroscopicus şi are o structură asemănătoare cu FK-506. **Mecanismul de acţiune** se exercită prin legarea de aceeaşi ciclofilină (FK-binding-protein), efectul final fiind de inhibare a răspunsului celular la limfokine, cu **împiedicarea proliferării şi diferenţierii limfocitare**, deci la un moment ulterior în activarea limfocitară faţă de ciclosporină şi FK-506, efectul fiind sinergic cu acestea. Studiile clinice sunt în fază incipientă.

3. Mofetil micofenolatul (RS-61443) este esterul etilic al acidului micofenolic, un inhibitor puternic al sintezei "de novo" a purinelor.

a. Acţiune

Utilizarea acestui derivat permite administrarea orală a acidului micofenolic, care se absoarbe foarte puţin digestiv. Inhibarea doar a sintezei "de novo" a purinelor şi nu a proceselor de "reciclare" a bazelor purinice la nivel celular face ca administrarea sa să ducă doar la **inhibarea mitozei limfocitelor activate** (foarte dependente de această sinteză "de novo" a purinelor) şi la inhibarea diviziunii unor alte linii celulare cu diviziune rapidă. Mielotoxicitatea preparatului este mai mică decât a azathioprinei.

b. Indicaţii

Se utilizează, la fel ca azathioprina, în scheme terapeutice triple sau cvadruple în tratamentul profilactic, dar s-a încercat şi utilizarea în rejetul acut, evaluarea testelor clinice fiind doar la început.

c. Doza recomandată este de **3000 mg/zi**, în administrare fracţionată.

d. Efectele secundare - sunt mai reduse decât ale altor medicamente imunosupresoare, fiind mai ales gastrointestinale (greţuri, vărsături). Lipsa mielotoxicităţii ar putea face ca acest preparat să înlocuiască azathioprina.

4. 15-deoxispergualina este un antibiotic produs de o bacterie din grupul Bacillus, care are şi efecte imunosupresoare. Este solubil în apă, spre deosebire de marea majoritate a celorlalte imunosupresoare. Are şi efecte antitumorale (la fel ca şi rapamicina şi acidul micofenolic). **Mecanismul său de acţiune**, încă incomplet cunoscut, pare să fie de inhibare a maturării LTc şi a LB în limfocite mature. Acest efect se produce prin **inhibarea enzimei ornitin-decarboxilază**, cu acumulare de ornitină intracelular, ceea ce determină oprirea maturării celulare. Administrarea sa, chiar după încetarea tratamentului, determină o stare de imunotoleranţă pe termen lung.

5. Sodiu brequinar este un preparat antitumoral cu puternice efecte imunosupresoare. **Mecanismul de acţiune** este **inhibarea dihidroorotat dehidrogenazei**, ceea ce perturbă sinteza "de novo" a pirimidinei, cu reducerea proliferării limfocitare. Nu a fost încă utilizat în studii clinice, efectul în studii experimentale fiind remarcabil.

6. Mizorbina este un antibiotic de tip imidazolic.

a. Acţiune

Inhibă sinteza ADN şi ARN prin **afectarea căii de sinteză a purinelor**, mecanism asemănător cu cel al azathioprinei. Nu are însă mielotoxicitatea şi hepatotoxicitatea azathioprinei. Nu are o activitate imunosupresoare foarte puternică; studiile clinice au arătat o rată mai mare a rejetului la pacienţii trataţi cu mizorbină.

b. Metabolizare

Eliminarea sa este predominant renală.

c. Efecte secundare - se descrie enterotoxicitatea cu necroza mucoasei intestinale datorită unui proces de arteriolonecroză în submucoasă.

7. Leflunomida inhibă proliferarea determinată de IL-2 a LT şi B activate, are mecanism de acţiune încă necunoscut.

8. Ciclosporina G diferă de ciclosporina A doar prin prezenţa unui grup metil la aminoacidul 2. Efectul imunosupresor este similar, însă hepatotoxicitatea ciclosporinei G este mai mare, motiv pentru care preparatul nu s-a impus.

F. ALTE METODE DE IMUNOSUPRESIE

1. Iradierea totală a ţesutului limfoid

Procedeul, însoţit sau nu de splenectomie, este curent folosit în limfomul Hodgkin. S-a observat că în asemenea cazuri se produce o depresie remarcabilă a testelor imunologice (scăderea numărului de LTh, răspuns limfoproliferativ mai slab etc.), fără să apară efectele secundare severe ale imunosupresiei (infecţii, tumori). Efectul se realizează în principal prin activarea LTs şi prin deprimarea LTh de tip Th11 care produc IL-2 şi γ-IFN. Metoda a fost aplicată în studii clinice la pacienţi cu risc mare imunologic (retransplantare, diabetici, înalt sensibilizaţi) alături de medicaţia clasică, cu rezultate nu atât de bune ca în studiile experimentale.

2. Splenectomia

Nu se aplică în mod curent, ci doar pacienţilor la care se intenţionează să se transplanteze un rinichi ABO incompatibil de la donator viu înrudit.

3. Plasmafereza

Se foloseşte în prezent în transplantul renal în trei situaţii:

- în rejetul acut sever care histologic are aspect de rejet vascular (umoral);
- în pregătirea pacienţilor cărora li se va transplanta un rinichi ABO incompatibil de la donator viu înrudit;
- pentru îndepărtarea Ac antiHLA la potenţialii primitori înalt sensibilizaţi, în asociere cu ciclofosfamida.

În toate aceste situaţii se va prefera în viitor, probabil, aplicarea **imunoadsorbţiei.**

4. Ciclofosfamida

S-a încercat administrarea sa în locul azathioprinei, în doze relativ mici (care nu dau efecte secundare importante) la pacienţi cu afectare hepatică sau în rejetul cronic.

G. IMUNOSUPRESIA SPECIFICĂ

Toate mijloacele de imunosupresie menţionate mai sus sunt eficiente, dar se caracterizează prin nespecificitate, adică prin deprimarea reacţiei atât faţă de grefă, cât şi faţă de infecţii bacteriene, virale şi fungice şi celule tumorale. Acest tratament imunodepresor nespecific nu induce toleranţă faţă de grefă, indiferent cât timp este administrat, iar oprirea sa duce la respingerea acută a grefei. De aceea se caută în prezent metode mai specifice de imunosupresie, care să inducă toleranţă faţă de grefă. Astfel de metode sunt aplicate fie înainte de transplantare, fie după ce transplantul s-a realizat.

1. Metode aplicabile după transplantare

- **anticorpi monoclonali** antiCD4, antireceptor pentru IL-2 (CD25) sau îndreptaţi împotriva moleculelor de adeziune (lymphocyte function antigen-1 - LFA-1 sau intercelular adhesion molecule - ICAM-1, -2, -3);
- **receptori pentru citokine** obţinuţi prin tehnica ADN recombinat, care injectaţi pacientului leagă citokinele, făcându-le inactive.

2. Metode aplicabile înainte de transplantare

Administrarea înainte de transplant a Ag specific al donatorului (eventual odată cu medicaţie imunosupresoare) induce toleranţă faţă de grefă. Acest contact cu Ag donatorului se poate face prin transfuzii de sânge sau de măduvă osoasă de la donator.

IX. ÎNGRIJIREA POSTOPERATORIE PRECOCE A PACIENTULUI TRANSPLANTAT RENAL

Încăperea în care este transportat pacientul după încheierea operaţiei trebuie să fie dotată cu facilităţi care să permită manopere de terapie intensivă relativ complexe şi menţinerea unei igiene corespunzătoare.

Se vor monitoriza parametrii clinici (stare de hidratare, palparea grefei, flux urinar etc.) şi parametrii biochimici.

A. BALANŢA HIDRICĂ

Se menţine o presiune venoasă centrală (PVC) de 10 cmH_2O, deşi aceasta nu este o cifră absolută (pot exista variabile în funcţie de performanţa cardiacă, tensiunea arterială, complianţa vaselor periferice). Pe baza evaluării clinice, pentru a obţine un debit urinar bun se poate creşte PVC până la 15 cm H_2O. **Diureticele** nu au un beneficiu cert. **Dopamina** în doză de 2-4 μg/kg/minut poate ameliora perfuzia renală. În mod obişnuit un adult transplantat renal cântăreşte cu 3-6 kg mai mult după 2-3 zile decât în momentul transplantului. Pentru aport de lichide se foloseşte ser fiziologic şi glucoză 5% în proporţie de 2:1; cantitatea depinde de volumul urinar. Diurezele peste 1 litru în primele ore posttransplant sunt frecvente şi de obicei fluxul urinar se reduce apoi spontan. Datorită poliuriei importante, se va acorda atenţie pierderilor electrolitice de Na^+, bicarbonat, Ca^{2+}, precum şi hiperglicemiei determinate de cantităţile mari de glucoză administrate. În mod

caracteristic, în pofida poliuriei, necesarul de potasiu pentru a menţine potasemia normală este mic, probabil datorită preexistenţei unei încărcături mari de potasiu la bolnavul cu IRC. Transfuzarea nu este necesară decât dacă se produc pierderi mari de sânge sau anemia este foarte simptomatică (de exemplu angină pectorală severă). Toleranţa digestivă se restabileşte de obicei a doua zi posttransplant şi lichidele administrate oral înlocuiesc treptat administrarea parenterală, astfel încât după 3-4 zile aceasta poate fi oprită, cu excepţia cazurilor în care, datorită scăderii capacităţii de concentrare tubulară, poliuria persistă un timp mai îndelungat.

Monitorizarea postoperatorie a pacientului transplantat renal

1. Funcţia cardiorespiratorie	- măsurarea, la interval de o oră, a TA, a pulsului şi frecvenţei respiratorii
2. Starea de hidratare	- determinarea presiunii venoase centrale
3. Funcţia grefei	- măsurarea orară a diurezei, la nevoie mai frecvent
4. Tuburi de dren	- aspect şi cantitatea lichidului de drenaj
5. Altele	- temperatură - abord vascular stabil
6. Investigaţii de laborator - la interval de 6 ore	* hemoglobină * electroliţi sanguini * electroliţi urinari * glicemie

Înlocuirea pierderilor lichidiene în primele 48 ore posttransplant

PVC (cmH_2O)	Volum lichidian perfuzat pe oră
> 15	diureza din ora precedentă;
10 - 15	diureza din ora precedentă + 30 ml;
5 - 10	diureza din ora precedentă + 70 ml;
< 5	bolus 250 ml soluţii coloidale, apoi diureza din ora precedentă + 70 ml.

B. ANALGEZIA

Este necesară, procedeul chiurgical fiind foarte dureros. Se preferă administrarea de morfină în perfuzie 1-3 mg/oră, cu bolusuri de 2,5-5 mg la nevoie. Petidina este mai puţin folosită deoarece în insuficienţa renală se acumulează metaboliţi toxici.

C. MEDICAŢIA PROFILACTICĂ

Cuprinde:

- administrarea unui antibiotic cu spectru larg intraoperator. Unele centre de transplant prelungesc administrarea sa pe un interval de câteva zile. Pentru profilaxia infecţiei cu Pneumocystis carinii se administrează 1 cp de **co-trimoxazol**/zi, timp de 6 luni (care realizează şi profilaxia infecţiei urinare). Pentru profilaxia infecţiilor virale se administrează **aciclovir** per os;

- profilaxia trombozelor venoase profunde este necesară la pacienţii uremici, anemici şi cu tulburări de coagulare, numai în prezenţa unor factori de risc certi;

- **antagonişti ai receptorilor H_2:** administrarea lor a redus mult incidenţa complicaţiilor digestive hemoragice şi a perforaţiei.

D. ALTE MĂSURI

Se va acorda atenţie lichidului de drenaj, în mod normal acesta fiind serohemoragic, în cantitate de aproximativ 400 ml în primele 24 ore, care se reduce apoi până la dispariţie în următoarele 24 ore. Sângerarea importantă pe tubul de dren impune reintervenţie imediată, iar scurgerea seroasă în cantitate mare, prelungită, impune diferenţierea între natura

limfatică sau fistulă urinară cu pierdere de urină. Această diferenţiere se poate face prin determinarea creatininei din lichidul de drenaj, limfa având creatinina şi glucoza în cantitate asemănătoare cu a serului pacientului. Sonda vezicală se va scoate cât mai curând posibil. Prezenţa febrei impune diagnosticul diferenţial între febra de cauză infecţioasă şi cea de cauză imunologică. Dacă grefa nu are o funcţionalitate suficientă, se poate recurge la metoda de dializă la care pacientul era supus anterior. În perspectivă, cateterul de dializă peritoneală va fi scos, dar fistula arteriovenoasă, dacă rămâne funcţională (trombozarea sa posttransplant fiind frecventă) nu va fi desfiinţată decât în cazuri selecţionate, pentru a conserva capitalul vascular al pacientului pentru viitor.

X. DISFUNCŢIONALITATEA PRIMARĂ ŞI PRECOCE A GREFEI RENALE

A. DISFUNCŢIA PRIMARĂ

1. Definiţie- întârzierea instalării funcţiei renale după transplantare. Fie rinichiul nu produce urină deloc, fie timp de câteva ore se obţine o cantitate mică de urină, care apoi se reduce până aproape de zero, iar pacienţii necesită dializă pentru suplinirea funcţiei renale.

2. Incidenţă

Frecvenţa nefuncţionalităţii primare este mai mică de 5% în cazul donatorului viu şi variază între 10-50% pentru donatorul cadavru. Rinichii cu disfuncţie primară au o evoluţie mai slabă pe termen lung.

3. Cauzele disfuncţionalităţii primare şi precoce a grefei renale

CAUZE MECANICE	
- complicaţii urinare	* obstrucţie prin cheag * stenoză ureterală * fistulă urinară * limfocel * strictură uretrală
- complicaţii vasculare	* tromboza arterei renale * stenoza arterei renale * defect de sutură vasculară * embolia arterei renale * tromboza venei renale
CAUZE NONMECANICE	
- hipoperfuzie renală	* şoc septic * insuficienţă cardiacă
- necroză tubulară acută	
- rejet	
- toxicitate medicamentoasă	
- recurenţa bolii de bază	
- infecţii	* CMV * pielonefrită

4. Investigaţii paraclinice

Abordarea unui pacient prezentând acest fenomen se face prin **excluderea iniţială a cauzelor mai puţin severe,** cum ar fi obstrucţia sau malpoziţia sondei vezicale sau starea de hidratare neadecvată a pacientului, **clinic** şi prin **determinarea PVC.**

- ultrasonografia poate evidenţia o dilatare a căilor urinare, ceea ce semnifică o complicaţie mecanică urinară sau o colecţie perirenală, care poate fi un hematom, un limfocel sau urină pierdută printr-o fistulă urinară;

- examenul ecografic Doppler certifică circulaţia renală arterială şi venoasă;
- biopsia percutanată face distincţia între necroza tubulară acută, rejet şi toxicitatea medicamentoasă.

B. DISFUNCŢIA PRECOCE A GREFEI

1. Definiţie - se referă la primele trei luni posttransplant, perioada cea mai dificilă, în cursul căreia apar cele mai multe complicaţii.

2. Cauzele disfuncţionalităţii precoce a grefei sunt parţial superpozabile cu cele ale nefuncţionalităţii primare a grefei.

a. Cauze mecanice:

● **obstrucţia prin cheag** - o sângerare postoperatorie mai mare (sau una care se produce secundar biopsiei renale) poate determina obstrucţia cateterului vezical, a sondei ureterale sau a ureterului. În aceste cazuri se schimbă sonda vezicală sau se practică pielostomie percutană. Un rejet sever poate determina necroză papilară sau chiar ruptura grefei.

● **fistule urinare** - se dezvoltă datorită necrozei ureterului terminal insuficient irigat de ramuri din artera polară inferioară sau datorită rejetului. Odată cu scăderea diurezei se evidenţiază o colecţie perirenală la examinarea ecografică sau urina se scurge pe drenuri. Tratamentul conservator (montarea unei pielostomii sau a unei sonde ureterale prin pielostomie) este uneori suficient, alteori este nevoie de reintervenţie pentru reimplantarea ureterului în vezică.

● **stenozele ureterale** - se produc datorită ischemiei, infecţiei sau rejetului şi pot apărea precoce după transplant. Uneori este doar un edem al anastomozei. Tratamentul este conservator (pielostomie) sau chirurgical.

● **complicaţiile vasculare** - sunt relativ rare, se diagnostichează prin examen ecografic Doppler, scintigrafie sau arteriografie. În cazul trombozei arteriale sau venoase, rezultatele reintervenţiei sunt modeste, impunând frecvent nefrectomia. Stenoza arterei renale se produce uneori datorită unor erori tehnice şi determină hipertensiune şi disfuncţie a grefei. Se face angioplastie percutană transluminală sau bypass sau petec arterial.

● **limfocelul** - se produce datorită disecţiei largi a limfaticelor din zonă. Poate afecta funcţia renală până la a mima rejetul. Diagnosticul se face ecografic, cu puncţionare ecoghidată a formaţiunii. Se tratează prin drenaj percutan, instilare de substanţe sclerozante sau marsupializare la peritoneu. Uneori, datorită afectării limfatice apare un edem al membrului inferior ipsilateral în absenţa unei tromboze, care se rezolvă spontan.

b. Cauze nonmecanice

(1) hipovolemia - este frecvent o cauză de disfuncţionalitate primară sau precoce a grefei. Volemia se va corecta cu prudenţă deoarece, în cazul în care nu se obţine diureza, există risc de hiperhidratare, care va impune hemodializă de urgenţă; creşte riscul de reacţii secundare majore la administrarea de OKT3 dacă aceasta se dovedeşte necesară.

(2) NECROZA TUBULARĂ ACUTĂ - este cea mai comună cauză de nefuncţionalitate primară a grefei, fiind determinată de leziunile ischemice produse înainte de recoltarea rinichiului, în timpul conservării sale sau intraoperator.

● **Frecvenţa**

Necroza tubulară acută apare cu o frecvenţă de 10% la grefele de la donator viu şi în 25-50% din cazurile de grefă de la cadavru. Necroza tubulară acută poate să apară şi ulterior în evoluţia unei grefe renale.

● **Diagnosticul** - se face prin excludere: se vor elimina cauzele mecanice şi apoi se face diagnosticul diferenţial cu rejetul şi nefrotoxicitatea ciclosporinică.

- examenul Doppler evidenţiază modificări similare în toate aceste afecţiuni;
- biopsia renală permite diagnosticul diferenţial între aceste trei entităţi, al căror tratament este diferit.

● **Histologic,** în necroza tubulară acută apar dilataţii şi necroze tubulare, regenerare tubulară, edem interstiţial, infiltrat interstiţial cu polimorfonucleare, glomerulii fiind de aspect normal.

● **Prevenirea necrozei tubulare acute** se face prin evitarea cauzelor care produc ischemie, atât la donator, înainte de prelevarea organului, cât şi intraoperator şi postoperator

la primitor. De o importanţă deosebită este faptul că pacienţii cu necroză tubulară acută fac mai frecvent rejet acut, necesitând o supraveghere clinică atentă (pentru a sesiza creşterea temperaturii, durere la palparea grefei, creşterea volumului ei) şi paraclinică (cu repetarea biopsiei săptămânal în perioada de persistenţă a alterării funcţiei renale). Nefrotoxicitatea ciclosporinică este şi ea accentuată la pacienţii cu necroză tubulară acută.

• **Tratamentul** constă în menţinerea echilibrului hidroelectrolitic şi suplinirea funcţiei renale prin dializă. Disfuncţia poate dura până la 6 săptămâni (sau chiar 3 luni), dar în general fluxul urinar reapare după 2-3 săptămâni.

c. Cauzele imunologice - rejetul. Se descriu 4 tipuri de rejet: hiperacut, accelerat, acut şi cronic.

d. Nefrotoxicitatea medicamentoasă - ciclosporina are efecte nefrotoxice importante (vezi tratamentul imunosupresor). Uneori, nefrotoxicitatea ciclosporinică este greu de diferenţiat de rejetul acut. Alte medicamente cu potenţial nefrotoxic sunt: aminoglicozidele, trimetoprimul, vancomicina, eritromicina, aciclovirul, amfotericina B, antiinflamatoarele nesteroidiene.

Diagnosticul diferenţial între nefrotoxicitatea ciclosporinică şi rejetul acut

	Nefrotoxicitate	Rejet acut
istoric	- funcţie redusă iniţială - alte nefrotoxice - > 2 săptămâni de la transplant	- < 4 săptămâni de la transplant
examen clinic	- afebril - grefă de dimensiuni normale - diureza stabilă - fără plus ponderal	- febră - grefă de dimensiuni crescute - oligurie - plus ponderal
examen de laborator	- creştere disproporţionată a ureei - creşterea creatininei serice cu mai puţin de 50% din valoarea de bază - creşte K, acid uric - ciclosporinemie crescută	- creştere progresivă a creatininei serice cu mai mult de 50% din valoarea de bază - nivele scăzute de ciclosporină serică
biopsie	- infiltrat focal - îngroşarea intimei - vacuolizări tubulare - atrofie tubulară	- infiltrat mononuclear - edem interstiţial - edem intimal
ecografie	- nemodificat	- creşterea dimensiunilor renale
tratament	- răspunde la reducerea dozei de ciclosporină	- răspunde la terapia antirejet

e. Infecţia - episoadele de pielonefrită acută sunt relativ frecvente, uneori cu alterare a funcţiei renale. Infecţia cu virus citomegalic poate determina disfuncţie a grefei fie direct, fie prin favorizarea rejetului.

f. Recurenţa bolii de bază - produce disfuncţia tardivă a grefei dar, în anumite situaţii, poate reprezenta o cauză de disfuncţie precoce: glomeruloscleroza segmentală şi focală, glomerulonefrita membranoproliferativă tip II, nefropatia IgA, purpura Henoch-Schönlein pot, în perioade de săptămâni sau luni, prin recurenţa pe grefă, să determine disfuncţionalitatea sa. Diagnosticul se face prin puncţie biopsie a grefei.

XI. REJETUL DE GREFĂ RENALĂ

A. BIOPSIA RENALĂ STANDARD

Poziţia rinichiului transplantat în fosa iliacă a primitorului, accesibil pentru biopsie şi tabloul clinico-biologic adesea neclar al unui episod de disfuncţie a grefei fac din puncţia biopsie renală un mijloc de diagnostic adecvat şi utilizat. S-au propus mai multe clasificări ale modificărilor histologice din grefă, de la cea a lui Porter (1967), care descria rejetul hiperacut, rejetul acut celular, rejetul cronic activ şi rejetul cronic inactiv, până la clasificări recente (Solez 1993), care descriu modificările mai puţin tranşante determinate de perfecţionarea tratamentului imunosupresor şi de dispariţia aproape totală a rejetului hiperacut datorită tehnicilor de tipizare tisulară. Obţinerea unui fragment de biopsie la momentul transplantului oferă un aspect histologic iniţial. Ulterior biopsia se practică în caz de nefuncţionalitate primară a grefei, de deteriorare bruscă a funcţiei renale sau de deterioare lentă a funcţionalităţii grefei. Unele centre practică biopsia renală iterativă, de exemplu în zilele 0, 7, la o lună, 3 luni. Complicaţiile sunt rare (hemoragie în mai puţin de 10% din cazuri), iar primele informaţii ale microscopiei optice se pot afla în 2-3 ore.

Clasificarea modificărilor observate în biopsiile de grefă renală (Solez 1993)

- Normal
- Rejet hiperacut
- Leziuni intermediare
- Rejet - **acut** - uşor
  - moderat
  - sever
  - **cronic** (sinonim cu nefropatie cronică a transplantului)
    - uşor
    - moderat
    - sever

B. ASPECTE IMUNOHISTOCHIMICE ALE TRANSPLANTULUI RENAL

Analiza imunohistologică a materialului de biopsie renală a contribuit la înţelegerea evenimentelor care se petrec în organismul transplantat. Iniţial au fost analizate tipurile de celule care infiltrează grefa şi fenotipul CD8/CD4 al limfocitelor, precum şi expresia Ag de histocompatibilitate pe celulele grefei. Antigenul respectiv se pune în evidenţă prin folosirea de Ac monoclonali specifici marcaţi cu fluorocromi (fluoresceină sau rodamină) sau prin sisteme enzimatice (peroxidază, fosfatază alcalină). Ulterior, câmpul de investigaţie s-a lărgit permanent, cu evidenţierea unor diferiţi determinanţi antigenici. Aceste studii au scopul de a creşte acurateţea diagnosticului de rejet, cu diferenţierea acestuia de alte cauze de disfuncţie a grefei şi de a obţine indicaţii prognostice. Proporţia crescută de L CD8+ în grefă s-a crezut că ar fi indicatoare pentru un rejet mai sever, lucru care nu s-a dovedit a fi real. În rejetul acut, infiltratul este format mai ales din **LT şi macrofage** şi mai puţin din LB. Proporţia diferitelor subpopulaţii limfocitare nu este prognostică pentru evoluţia rejetului.

Tot prin analiză imunohistologică se evidenţiază prezenţa, pe celulele infiltrate în grefă, a unor determinanţi cum ar fi receptorul pentru IL-2, determinantul CD14 macrofagic, perforine, proteaze granulocitare etc. Se studiază şi expresia Ag HLA pe celulele grefei, care este un proces dinamic. IFN-α şi β induce expresia Ag de clasă I, pe când IFN-γ induce atât expresia Ag de clasa I, cât şi de clasa II pe celulele grefei, la fel ca infecţia cu virus citomegalic. Această expresie crescută a Ag HLA face celulele mai susceptibile la atacul LTc. Identificarea unei cantităţi crescute de Ag de clasa II în grefă se corelează întotdeauna cu prezenţa unui infiltrat mai important, dar nu există o relaţie clară cu rejetul acut. S-a acordat atenţie expresiei moleculelor de adeziune pe celulele endoteliale ale grefei (ICAM, VCAM, E-selectină), acestea având rol în legarea de molecule liganzi de pe leucocite.

Rolul analizei imunohistologice a grefei renale rămâne de definit în practica transplantului.

C. BIOPSIA CU AC FIN

Această metodă este în prezent larg folosită pentru monitorizarea pacienţilor transplantaţi renal, se poate efectua uşor, la patul bolnavului, repetat, fără riscuri pentru grefă sau pacient. Se aspiră într-o seringă care conţine mediu de cultură tisular o cantitate mică de ţesut renal, care constă mai ales din celule izolate, iar materialul obţinut se centrifughează şi se întinde pe lame care sunt examinate la microscop. Celulele trebuie să provină mai ales de la nivelul **cortexului renal**, deoarece aici se produc cele mai caracteristice modificări ale rejetului acut, fapt ce se certifică prin proporţia de celule tubulare. Se evidenţiază celule tubulare proximale şi distale, celule endoteliale, părţi de glomerul sau chiar glomeruli întregi, toate acestea fiind celule parenchimatoase renale, la care se adaugă infiltratul inflamator care apare în proporţii variabile. Aceste două tipuri de celule se examinează separat.

1. Modificările celulelor renale

- **În necroza tubulară acută** - celulele tubulare apar balonizate, cu vacuolizări neregulate şi degenerescenţă citoplasmatică;
- **În nefrotoxicitatea ciclosporinică** vacuolizările sunt izometrice şi au localizare perinucleară, iar prezenţa ciclosporinei poate fi evidenţiată prin imunofluorescenţă;
- **În rejetul acut** celulele tubulare sunt normale, dar în rejetul sever apar modificări asemănătoare necrozei tubulare acute.

2. Infiltratul celular inflamator - se pun în evidenţă limfocite mici, limfocite activate (care au citoplasmă bazofilă). LNK (mari, granulare), limfoblaşti, plasmocite. Limfocitele B sunt identificate prin evidenţierea Ac intracitoplasmatici prin imunofluorescenţă, iar LT prin tehnica imunoperoxidazelor. Se evidenţiază şi monocite şi macrofage, granulocitele neexistând în exces faţă de sânge decât în fazele tardive ale rejetului, atunci când sunt prezente necroze importante. Agregatele trombocitare pot fi şi ele evidenţiate, semnificaţia fiind de rejet sever.

Aspiratul este întotdeauna contaminat cu sânge, de aceea se recoltează simultan o probă de sânge care se examinează paralel şi cu aceleaşi metode ca aspiratul din grefă. Pentru fiecare tip de celulă identificat se scade din valoarea obţinută din aspiratul din grefă valoarea obţinută din sânge, ceea ce rezultă fiind o expresie numerică ce are semnificaţie pentru diagnostic, alături de descrierea în cuvinte a infiltratului.

- **În rejetul acut celular** infiltratul este predominant format din limfoblaşti, iar apariţia macrofagelor semnifică rejet ireversibil.
- **În rejetul vascular** infiltratul este format din limfocite şi mai ales macrofage.
- **În nefrotoxicitatea ciclosporinică** nu există infiltrat semnificativ.
- **În infecţia cu virus citomegalic** apar în sânge şi grefă limfocite, limfocite activate şi limfocite mari granulare.

3. Metode imunohistologice

Asupra celulelor obţinute se aplică metode imunohistologice: evidenţierea fenotipului CD8/CD4, identificarea Ig în citoplasma LB, determinarea Ag CD14 macrofagic, expresia Ag de histocompatibilitate, a receptorilor pentru IL-2 etc.

4. Avantaje

Biopsia cu ac fin se poate face zilnic, fără efecte nocive, pentru a obţine un tablou dinamic al proceselor din grefă, pentru a evalua infiltratul inflamator determinat de episoadele de rejet, monitorizarea modificărilor concomitente ale celulelor parenchimatoase renale şi efectul tratamentului efectuat asupra acestor modificări.

5. Dezavantaje - informaţia este mai limitată decât cea obţinută prin biopsie standard. Rejetul acut celular poate fi diagnosticat cu certitudine, dar rejetul acut vascular şi cel cronic au modificări mai greu de evidenţiat prin această metodă; modificările vasculare nu se pot pune în evidenţă. Se recomandă aplicarea concomitentă a celor două metode de examinare histologică, cu repetarea biopsiei cu ac fin pentru a monitoriza evoluţia.

D. REJETUL HIPERACUT

1. Definiţie - determină distrucţia rapidă şi ireversibilă a grefei renale în minute - ore după restabilirea fluxului sanguin în grefă.

2. Mecanism

Este produs prin mecanism umoral, în condiţiile preexistenţei la primitor a unor Ac preformaţi care recunosc determinanţii antigenici HLA ai donatorului exprimaţi pe endoteliul vascular, precum şi în transplantarea de rinichi incompatibili în sistemul HLA. Rinichiul devine flasc, cianotic sau edematiat până la ruptura renală.

3. Patogenie

Legarea Ac preformaţi de endoteliu determină distrugerea acestuia prin activarea C şi intervenţia limfocitelor, monocitelor şi neutrofilelor. Trombocitele aderă la endoteliul lezat şi determină formarea de trombi.

4. Macroscopic - rinichiul este flasc sau edematiat, cianotic, nu produce urină;

5. Microscopic

- **În microscopia optică (MO)** capilarele sunt umplute cu hematii, există hemoragii interstiţiale şi infiltrat polimorfonuclear masiv. După 24 ore apare necroză fibrinoidă vasculară cu tromboze intraluminale, necroză tubulară.
- **În microscopia electronică (ME)** se descriu aspecte de lezare endotelială cu expunerea colagenului la acţiunea trombocitelor, care aderă de peretele vascular.

5. Imunohistologic - se evidenţiază depunere lineară de Ig şi C în peretele capilarelor glomerulare şi peritubulare, cu necroze vasculare.

6. Tratament

Rejetul hiperacut a devenit foarte rar după introducerea crossmatch-ului în practica curentă. Nu există un tratament specific eficient. Grefa se îndepărtează chirurgical.

E. REJETUL ACCELERAT

1. Definiţie - se produce la un interval de 1-4 zile de la transplant.

2. Patogenie

Fenomenul apare în lipsa unor Ac preformaţi la primitor şi înainte ca mecanismele celulare să poată fi activate. Este probabil determinat de existenţa la primitor a unor LT şi B presensibilizate la Ag donatorului, care sunt capabile să dezvolte foarte rapid un răspuns combinat umoral şi celular specific împotriva grefei.

3. Histologic - se evidenţiază modificări care susţin această ipoteză: atât infiltrat celular, cât şi afectare vasculară cu necroze şi tromboză intravasculară.

4. Evoluţie

Rejetul accelerat este frecvent ireversibil, deşi tratamentul cu preparate antilimfocitare poate fi eficient în unele cazuri.

F. REJETUL ACUT

1. Definiţie - se produce cel mai frecvent în primele 3 luni posttransplant, şi cu o frecvenţă mai redusă, ulterior. Reprezintă răspunsul imun (RI) faţă de grefă, răspuns care este atât celular, cât şi umoral; cel mai adesea răspunsul celular specific predomină.

2. Clinic - pacientul prezintă febră, durere spontană sau la palparea grefei, oligurie, hipertensiune, stare de rău, creşterea creatininei serice şi reducerea clearance-ului creatininei. După introducerea ciclosporinei A în tratament, tabloul clinic a devenit mult mai sărac şi constă doar în reducerea diurezei, febră şi creşterea creatininemiei. Rejetul acut este foarte greu de diagnosticat atunci când survine la un pacient cu necroză tubulară acută.

3. Investigaţiile paraclinice

- **Ecografia seriată** poate evidenţia creşterea dimensiunilor renale şi exclude obstrucţia.
- **Semnele scintigrafice şi la examinarea Doppler** de reducere a fluxului renal nu sunt specifice, ele pot apărea şi în nefrotoxicitatea ciclosporinică, necroza tubulară acută, pielonefrita acută.

4. Diagnostic - se face prin examinare histologică (biopsie renală sau puncţie-aspiraţie cu un ac fin); în 2-3 ore se pot obţine primele informaţii de la microscopia optică. Histologic se constată modificări determinate de RI celular şi vascular, cu predominanţa primului.

a. Aspect macroscopic - dacă rejetul apare în primele 10 zile, rinichii sunt edematiaţi, de culoare roşu închis, cu greutate mărită; ulterior, datorită proceselor subclinice de rejet cronic, rinichiul este mare, palid, dar cu peteşii hemoragice subcapsulare şi în cortex;

b. Aspect microscopic

● **MO** - glomerulii sunt în general normali sau prezintă o lărgire moderată a mezangiului, rar semilune epiteliale.

- la nivel tubulointerstiţial se găsesc cele mai semnificative leziuni şi anume: infiltrat interstiţial difuz sau focal care cuprinde limfocite, limfoblaşti, monocite şi macrofage, care pot uneori penetra epiteliul tubular; limfocitele sunt în majoritate CD8+; este prezent şi un edem interstiţial masiv. Infiltratul interstiţial este cel mai important semn histologic. La nivel vascular apar obstrucţii vasculare prin agregare de trombocite, edem şi infiltrat perivascular cu mononucleare, până la necroză fibrinoidă. La nivel vascular apar edem endotelial şi vacuolizare subendotelială, infiltrat limfocitar, proliferare intimală, uneori necroză fibrinoidă.

● **ME** - evidenţiază un material amorf electronolucent subendotelial la nivel glomerular, expansiunea mezangiului şi celule mononucleare localizate în cortexul renal, care sunt bogate în ribozomi şi nu în reticul endoplasmic rugos; necroza tubulară este evidentă, cu infiltrat limfocitar care penetrează în lumenul tubular.

● **Imunofluorescenţa (IF)** - descrie depunere lineară de Ig şi C în membrana bazală glomerulară şi depuneri de fibrinogen în pereţii capilarelor peritubulare (modificări necaracteristice).

● **Scorul de gravitate**

S-au imaginat scoruri care să descrie gravitatea leziunilor în rejetul acut, în special pentru a putea compara rezultatele diferitelor centre; astfel, s-a propus notarea leziunilor glomerulare, tubulare, vasculare şi interstiţiale cu cifre de la 0 la 3 în funcţie de severitatea afectării sau încadrarea leziunilor în trei grade după cum urmează:

- **grad I** - infiltrat celular interstiţial asociat cu un grad redus de afectare tubulară;
- **grad II** - afectare tubulară mai importantă asociată cu modificări intimale arteriolare;
- **grad III** - infiltrat celular difuz cu afectare vasculară importantă, până la necroză fibrinoidă şi/sau tromboze.

5. Diagnostic diferenţial

Prin examenul histopatologic se urmăreşte şi diferenţierea rejetului acut de necroza tubulară acută, nefrotoxicitatea ciclosporinică şi infecţii renale:

● **În necroza tubulară acută** se constată edem interstiţial şi infiltrat celular mai puţin importante, leziuni tubulare mai severe cu necroză şi regenerare tubulară; nu există modificări glomerulare.

● **În nefrotoxicitatea ciclosporinică** s-au considerat ca patognomonice următoarele modificări: microtrombozele intraglomerulare şi în arteriole, vacuolizări în celulele proximale tubulare şi necroză tubulară, leziuni microangiopatice asemănătoare celor din hipertensiunea arterială severă sau sindromul hemolitic-uremic, hipertrofia mediei arteriolare şi hialinoză arteriolară, fibroză interstiţială difuză sau în benzi. Studii controlate au arătat însă că toate aceste modificări nu sunt specifice: apar şi la pacienţii trataţi cu combinaţii de imunosupresoare care nu cuprind ciclosporina.

● **În pielonefrita acută** se constată infiltrat polimorfonuclear şi microabcese intrarenale.

● **În infecţia cu virus citomegalic** nu există leziuni patognomonice.

6. Prognostic

Leziunile vasculare dictează prognosticul. Infiltratul difuz are un prognostic mai grav.

7. Atitudine şi tratament

Demersurile diagnostice trebuie începute imediat ce se ridică suspiciunea unui rejet acut, deoarece chiar o întârziere de câteva ore în iniţierea tratamentului poate afecta prognosticul. Tratamentul rejetului acut: vezi tratamentul imunosupresor.

a. Alegerea terapiei antirejet

- se face în funcţie de pacient: criterii clinice, criterii histologice; se alege ca primă terapie OKT3 sau corticosteroizi.
- pacienţii la care biopsia evidenţiază rejet celular acut moderat sau sever sau la care există rejet vascular beneficiază de OKT3 ca terapie iniţială;
- în rejetul acut celular uşor se începe cu steroizi i.v. şi, în lipsa răspunsului favorabil în trei zile, se trece la administrarea OKT3.

b. Administrarea corticosteroizilor

- metilprednisolon i.v., 250-1000 mg/zi, 3-5 zile consecutiv sau
- prednisolon p.o., 200 mg/zi, 3 zile consecutiv, cu rată de succes 70-80%. Febra dispare în câteva ore, creatinina începe să se reducă în 24 ore, ureea rămâne temporar disproporţionat crescută şi se constată leucocitoză, eventual hiperglicemie;

c. Preparatele antilimfocitare (ser antilimfocitar, anticorpi monoclonali) sunt utilizate uneori la primul episod de rejet, dar cel mai frecvent ele sunt rezervate pentru rejetul corticorezistent sau pentru al doilea sau următoarele episoade, deoarece au cost mai mare şi efecte secundare severe;

- **Ser antilimfocitar** în doză de 10-15 mg/kg/zi, i.v., timp de 10-14 zile, cu efecte bune în 90% dintre cazuri;
- **OKT3** în doză de 5 mg/zi, i.v., timp de 10-14 zile, cu rată de succes peste 90%. Preparatul are efect şi în cazul rejetului vascular; doza de ciclosporină se reduce cu 50% pentru a putea exclude nefrotoxicitatea sa; OKT3 se poate administra şi la următoarele episoade de rejet, dar este recomandabil să se dozeze (înainte de readministrare) Ac specifici a căror prezenţă face tratamentul ineficient. Anticorpii apar la aproximativ 30% dintre pacienţi. Administrarea repetată a preparatelor antilimfocitare creşte mult riscul de infecţii grave şi de limfoame; acest risc va fi evaluat întotdeauna, ţinându-se seama de faptul că supravieţuirea pacientului (care va putea relua dializa şi va putea fi retransplantat în caz de pierdere a grefei) este mai importantă decât salvarea grefei.

d. Plasmafereza - se poate folosi teoretic în cazurile de rejet vascular, dar rezultatele sunt neconcludente.

e. Scheme de tratament

Pacienţii cu risc crescut de rejet, cei cu risc de complicaţii severe ale corticoterapiei şi cei cu grefă combinată rinichi - pancreas sunt trataţi cu **OKT3** ca medicaţie de primă intenţie.

- pacienţi cu risc crescut de rejet:
  - rejet sever;
  - al doilea transplant;
  - multiple episoade de rejet;
  - risc imunologic crescut (crossmatch tisular slab).
- pacienţi cu risc crescut de complicaţii ale corticoterapiei:
  - diabet zaharat;
  - grefă combinată rinichi - pancreas.

În prezent se administrează OKT3 concomitent cu droguri imunosupresive pentru a preveni formarea de Ac împotriva OKT3 şi rebound-ul rejetului; Ac apar de obicei în a cincea săptămână de tratament.

- OKT3 **5 mg/zi, 10 zile** + oprire ciclosporină 7-10 zile, apoi revine la doza iniţială + azatioprină în doza uzuală + prednison în doza uzuală.
- OKT3 **5 mg/zi, 10-14 zile** + ciclosporina 1/2 din doză, apoi revine la doza uzuală cu două zile înaintea opririi OKT3 + azatioprină 1,5-2 mg/kg/zi + prednison 0,2 mg/kg/zi.
- OKT3 **5 mg/zi, 14 zile** + oprire ciclosporină şi reluare cu 5 mg/kg/zi în ziua 9-10 + azatioprină doza uzuală + prednison 2 mg/kg/zi zilele 1-5, apoi scade cu 10 mg până se ajunge la 30 mg/zi + metilprednisolon 1g/zi zilele 1-3, apoi 1 g/zi ziua 5.
- OKT3 **5 mg/zi ,7-14 zile** + stop ciclosporină în prima zi, 1/2 doză din ziua a patra, revine la doza uzuală cu trei zile înaintea opririi OKT3 + azatioprină doze uzuale + prednison doze uzuale + metilprednisolon 1-2 mg/kg i.v. cu o oră înaintea primei doze de OKT3.

f. Retratament cu OKT3

- prezenţa Ac antiOKT3 limitează eficacitatea în administrare şi poate duce la reacţii adverse severe;
- pacienţii trataţi cu OKT3 pot dezvolta Ac tip IgG, IgM şi IgE;
- retratamentul cu OKT3 trebuie stabilit cu precauţie;
- evidenţierea Ac antiOKT3 trebuie efectuată după primul tratament, precum şi înaintea tratamentului. Retratamentul trebuie monitorizat prin evaluarea celulelor CD3+ şi a nivelului seric al OKT3;

- pacienţii care nu dezvoltă anticorpi anti OKT3 sau cei cu un titru scăzut de Ac (1:100) beneficiază de retratament eficient cu OKT3;
- titrurile crescute de Ac (>1:1000) impun reconsiderarea terapiei alternative antirejet.

g. Monitorizarea imunologică a terapiei cu OKT3

Se folosesc două modalităţi de monitorizare a tratamentului:
- nivelul circulant al celulelor CD3 - să fie < **50 celule/mm^3**;
- nivelul circulant al OKT3 - menţinut > **500 ng/ml**.

Dacă aceste constante nu se înscriu în limitele date, se creşte doza de OKT3 de la 5 mg la 10 mg/zi.

h. Reacţii adverse la tratamentul cu OKT3

Sunt relativ rare, toleranţa fiind în general bună.
- cefalee moderată/severă la începutul tratamentului - în 40% din cazuri;
- meningită aseptică - rară.

În ambele cazuri, în LCR s-au evidenţiat PMN, ceea ce sugerează un mecanism inflamator.

i. Profilaxia antimicrobiană şi complicaţiile infecţioase

Terapia imunosupresivă creşte susceptibilitatea la infecţii, fiind necesară o monitorizare strictă a semnelor şi simptomelor de infecţie. Profilaxia antimicrobiană la bolnavii trataţi pentru rejet de grefă renală nu este acceptată în toate centrele de TR.

Protocol de profilaxie a infecţiilor cu germeni oportunişti:

- **Acyclovir** pentru prevenirea infecţiilor orale sau genitate cu herpes simplex - 200 mg de 2 ori/zi, 3 luni după transplant de grefă de la cadavru sau în timpul terapiei pentru rejet;
- **Nistatin** 500 000 UI de 4 ori/zi, 3 luni, pentru prevenirea candidozei (în aceleaşi cazuri);
- **Trimetoprim/Sulfametoxazol** pentru prevenirea infecţiilor de tract urinar sau a infecţiei cu Pneumocystis carinii.

Toate aceste droguri sunt potenţial nefrotoxice, putând determina creşterea creatininemiei, ceea ce îngreunează diagnosticul de rejet.

Infecţia cu citomegalovirus (CMV) nu este mai frecventă la pacienţii trataţi cu OKT3 comparativ cu altă terapie, de aceea majoritatea centrelor nu fac profilaxie cu preparate de antilimfocite mono- sau policlonale şi administrare de Ig CMV decât la pacienţii CMV (-) a căror grefă este CMV(+).

G. REJETUL CRONIC

1. Definiţie - reprezintă pierderea lentă, progresivă şi ireversibilă a funcţiei renale, după 6 luni de la transplant. Declinul funcţiei renale se produce în general lent, pe perioade de ani, însă se poate produce şi în câteva luni.

2. Circumstanţe de apariţie

Nu urmează obligatoriu unor episoade de rejet acut; poate apărea şi în lipsa unor astfel de episoade în istoricul pacientului. Se presupune că uneori este vorba de o imunosupresare insuficientă, care permite leziuni imunologice subclinice în grefă, iar ciclosporina A, prin nefrotoxicitate, poate contribui la alterarea lentă a funcţiei renale.

3. Diagnostic pozitiv - histologic

a. Macroscopic - iniţial, rinichiul este mare, edemaţiat, cu paloare marcată a corticalei; ulterior, prin procesele de fibroză, se produce o reducere a dimensiunilor cu ştergerea diferenţierii corticomedulare.

b. Microscopic

- **La nivelul glomerulilor,** se observă:
  - **MO:** creşterea matricei mezangiale cu lobularizare, semne de ischemie glomerulară (reducerea volumului glomerulilor, îngroşarea membranei bazale glomerulare, hialinizarea focală); unii glomeruli sunt complet sclerohialinizaţi;
  - **IF:** aspectul este variabil, greu de definit: se evidenţiază Ig şi C cu dispoziţie variabilă; nu există un aspect caracteristic;
  - **ME:** evidenţiază creşterea matricei mezangiale şi întreruperea mezangiului între membrana bazală şi endoteliu, fuziunea pedicelelor podocitare;
- **Leziunile vasculare** apar în orice rinichi după un timp de la transplant; pentru rejetul cronic este caracteristică obstrucţia vasculară importantă prin proliferarea intimală cu reducerea lumenului, necroza mediei cu depunere de fibrină, atrofia mediei;

● **Leziunile tubulointerstiţiale** se caracterizează prin atrofii tubulare cu obliterarea lumenului, îngroşarea membranei bazale tubulare, fibroză interstiţială şi edem cu infiltrat limfocitar focal.

4. Diagnostic diferenţial

Leziunile din rejetul cronic trebuie diferenţiate de rejetul acut, infecţia cronică a parenchimului renal, modificările induse de hipertensiunea arterială, toxicitatea ciclosporinică, recurenţa sau dezvoltarea "de novo" a unei glomerulonefrite.

5. Abordarea terapeutică se poate face pe trei căi:

● atunci când se poate presupune că **imunosupresia este insuficientă** (episoade de rejet acut) se poate încerca creşterea dozei de ciclosporină, faţă de cea precedentă sau a azathioprinei la 2,5 mg/kg/zi sau a prednisolonului la 15-20 mg/zi. În absenţa semnelor de rejet acut, puls-terapia cortizonică sau preparatele limfocitare nu au efect;

● **patogenic** se poate încerca administrarea de dipiridamol, aspirină sau anticoagulante, cu beneficiu îndoielnic;

● se va acorda atenţie **factorilor de progresiune ai insuficienţei renale cronice:** controlul hipertensiunii, regimul alimentar hipoproteic.

XII. EXPLORAREA IMAGISTICĂ A TRANSPLANTULUI RENAL

Explorarea imagistică a transplantului renal se aplică în scopul de a obţine informaţii privind funcţia grefei renale. Unele dintre metodele de mai jos se aplică de rutină, iterativ, iar altele doar în scopul de a contribui la diagnosticarea unei disfuncţii a grefei.

A. ECOGRAFIA evaluează dimensiunile renale, aspectul parenchimului renal şi al căilor urinare şi eventuala prezenţă a unei colecţii perirenale; poate ghida o biopsie renală.

Corelaţii fiziopatologice ale examenului Doppler

indice de rezistivitate	**patologie probabilă (în ordinea frecvenţei)**
0,65 - 0,80	- normal - necroză tubulară acută - rejet acut - obstrucţie ureterală
0,80 - 0,95	- necroză tubulară acută - rejet acut - obstrucţie ureterală - normal - obstrucţie venoasă
0,95 - 1,00	- rejet acut - necroză tubulară acută - obstrucţie ureterală - obstrucţie vasculară
creştere progresivă a IR	- rejet acut - obstrucţie ureterală - necroză tubulară acută
flux diastolic invers în artera renală	- rejet acut sever - obstrucţia venei renale - obstrucţie ureterală
semnal absent	- tromboză vasculară - probleme tehnice ale ecografului - greşeală a operatorului
alte informaţii * IR scăzut (< 0,6) * flux venos turbulent * viteză maximă crescută în artera renală	 - perfuzie cu dopamină - fistulă arteriovenoasă - stenoză de arteră renală

B. EXAMENUL ECOGRAFIC DOPPLER relevă circulaţia arterială şi venoasă a grefei. Se determină indicele de rezistivitate şi pulsatilitate, valoarea acestuia fiind mai mare dacă se efectuează iterativ. Aportul diagnostic este relativ mic, având o specificitate limitată (de exemplu nu poate diferenţia rejetul acut, necroza tubulară acută şi nefrotoxicitatea ciclosporinică).

Există unele situaţii în care această examinare este foarte valoroasă:

- explorarea grefei cu nefuncţionalitate primară, în care poate certifica prezenţa fluxului arterial în grefă, iar dacă indicele de rezistivitate (IR) este normal, rejetul este foarte improbabil;
- în necroza tubulară acută, pe măsură ce aceasta se ameliorează, se constată reducerea indicelui de rezistivitate;
- în caz de suprapunere a rejetului acut pe necroza tubulară acută, indicele de rezistivitate creşte din nou, foarte precoce;
- această metodă permite diagnosticarea stenozei de arteră renală a grefei doar dacă artera poate fi vizualizată pe toată lungimea ei.

C. METODELE RADIOIZOTOPICE folosesc o serie de radionuclizi, cum ar fi:

1. ^{99m}Tc DTPA (acid dietilen triamin penta-acetic) - substanţă care este filtrată liber la nivel glomerular şi nu este secretată sau reabsorbită la nivel tubular, de aceea se poate folosi pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară. Informaţiile pe care le oferă această determinare sunt utile în:

- urmărirea evoluţiei unei necroze tubulare acute sau a unui rejet acut;
- evaluarea circulaţiei renale în cazul grefei cu artere multiple;
- evaluarea unui rinichi anuric - absenţa completă a imaginii renale semnifică tromboză şi indică nefrectomia;
- diagnosticul unei fistule urinare sau al unei stricturi ureterale;

2. ^{99m}Tc DMSA (acid 2,3-dimercaptosuccinic) oferă imaginea cortexului renal; se foloseşte în diagnosticul pielonefritei pe grefă.

3. ^{51}Cr EDTA (acid etilendiamin tetraacetic) permite, ca şi ^{99m}Tc DTPA, determinarea ratei de filtrare glomerulară, care nu se poate aprecia corect prin clearance-ul creatininic, mai ales la valori mici ale filtratului glomerular.

D. EXPLORAREA RADIOLOGICĂ se utilizează rar în practica transplantului clinic deoarece substanţele de contrast iodate sunt nefrotoxice şi alergizante. Substanţele de contrast noi, "neionice" sunt mai puţin alergizante şi probabil şi mai puţin nefrotoxice, deşi acest lucru nu este încă cert demonstrat.

- **urografia intravenoasă** se foloseşte rar, doar pentru a localiza prechirurgical obstacolul ureteral, la o grefă cu funcţie bună;
- **pielografia anterogradă** se practică în caz de obstrucţie, prin montarea unei pielostomii; în acelaşi timp se poate efectua şi un drenaj extern sau pielovezical;
- **pielografia ascendentă** nu se poate practica la rinichiul transplantat datorită prezenţei chirurgical antireflux prin care este suturat ureterul la vezică;
- **cistografia** se efectuează pentru a diagnostica o fistulă urinară sau refluxul vezicoureteral;
- **angiografia grefei** se practică preoperator, atunci când examenul Doppler sau radioizotopic ridică problema unei stenoze de arteră renală; permite corectarea stenozei prin angioplastie transluminală;
- **tomografia computerizată** se indică pentru evaluarea colecţiilor perirenale.

XIII. COMPLICAŢIILE INFECŢIOASE DUPĂ TRANSPLANTUL RENAL

Imunosupresia aplicată pacientului transplantat renal impune realizarea unui compromis între evitarea respingerii grefei şi păstrarea unui nivel de imunocompetenţă care să permită primitorului să se apere contra infecţiilor. Infecţiile sunt unele dintre cele mai severe complicaţii ale pacienţilor cu transplant renal.

A. INCIDENŢA reală a infecţiilor este greu de apreciat datorită criteriilor diferite de definire folosite în diverse studii. În primul an decedează o proporţie de 5-10% dintre pacienţi, jumătate dintre decese fiind determinate de infecţii. În primele 6 luni posttransplant prezintă complicaţii infecţioase 32-68% dintre primitorii de transplant renal.

Incidenţa şi gravitatea complicaţiilor infecţioase posttransplant a scăzut continuu datorită progreselor în îngrijirea generală a pacienţilor, reducerii dozelor de corticosteroizi după introducerea ciclosporinei în practică şi administrării profilactice de antibiotice.

B. FACTORII FAVORIZANŢI

1. Riscul de infecţie - în special pentru infecţii oportuniste - este determinat de interacţiunea dintre doi factori:

a. Expunerea epidemiologică - din acest punct de vedere se disting două categorii:

- **infecţii apărute în comunitate**
  - micoze sistemice cu distribuţie geografică: blastomicoză, coccidiomicoză, histoplasmoză;
  - TBC;
  - Strongyloides stercoralis;
  - genul Salmonella;
  - viroze respiratorii: influenza, parainfluenza, adenovirusuri.

Micozele sistemice şi **TBC** pot apărea prin reactivarea unui focar cu diseminare secundară sau, rar, prin infectare primară sau prin suprainfecţie - toate favorizate de imunitatea scăzută datorită terapiei imunosupresoare.

Strongyloides stercoralis este un parazit asimptomatic în tractul gastrointestinal zeci de ani, deoarece are un ciclu de autoinoculare unic; odată cu începerea tratamentului imunosupresiv, apar două tipuri de infecţie, ambele cu risc vital:

- sindrom de hiperinfestare caracterizat prin pneumonie hemoragică şi enterocolită hemoragică;
- sindrom de strongiloidoză diseminată, în care microorganismele migrează în toate ţesuturile, inclusiv în meninge.

Datorită gravităţii, eventualii primitori ai unui TR care au fost rezidenţi în zone endemice trebuie testaţi şi trataţi înaintea iniţierii terapiei imunosupresive.

- **infecţii apărute în spital** - de obicei cu specii din genul Aspergillus, Legionella, bacili Gram-negativi, în special Pseudomonas aeruginosa.

b. Starea de imunodepresie a bolnavului - este determinată de mai mulţi factori:

- doza, durata, secvenţa imunosupresoare;
- prezenţa/absenţa leucopeniei;
- pierderea barierei primare cutaneomucoase împotriva infecţiei;
- efectele uremiei;
- efectele malnutriţiei;
- hiperglicemia;
- infecţii cu virusuri imunodepresoare: virusul Ebstein-Barr, virusurile hepatitice, HIV.

2. Efectele uremiei asupra rezistenţei la infecţii

a. Toxinele uremice

- alterarea imunităţii celulare;
- întârzierea răspunsului leucocitar la inflamaţie;
- răspuns celular insuficient la unele vaccinuri (antihepatitic, antipneumococic);
- afectarea producţiei de interferon;
- reducerea epurării de către splină a particulelor opsonizate;

b. Accesul vascular pentru dializă afectează integritatea barierei mucocutanate.

c. Deficite nutriţionale (malnutriţie proteică, deficit de oligoelemente şi vitamine).

d. Mobilizarea stocurilor de fier prin tratament cu Desferioxamină poate duce la mucormicoze şi alte infecţii.

e. Hemodializa cu membrane de cuprophan se însoţeşte de activarea complementului, scăderea funcţiei leucocitelor, eliberarea de citokine.

3. Perioada de apariţie a infecţiilor

Deşi infecţii ca pneumonia, septicemia, meningita pot apărea în orice moment post-transplant, etiologia lor este diferită. Se pot distinge trei perioade posttransplant renal:

a. În prima lună posttransplant - apar 3 tipuri de infecţii:

- infecţii existente la primitor înainte de TR şi care au fost exacerbate de tratamentul chirurgical/imunosupresor: cele mai frecvente sunt pneumoniile, bacteriemia.
- infecţii la nivelul allografei: allografa contaminată cu bacterii/candida prezintă risc crescut de infecţie a suturii.
- infecţii postoperatorii bacteriene/fungice: ale plăgii, tractului urinar, accesului vascular, pulmonare; reprezintă peste 95% din totalul infecţiilor.

În prima lună posttransplant lipsesc infecţiile oportuniste, ceea ce arată că doza zilnică de droguri imunosupresoare nu este factorul determinant al stării de depresie şi că este mai importantă durata terapiei.

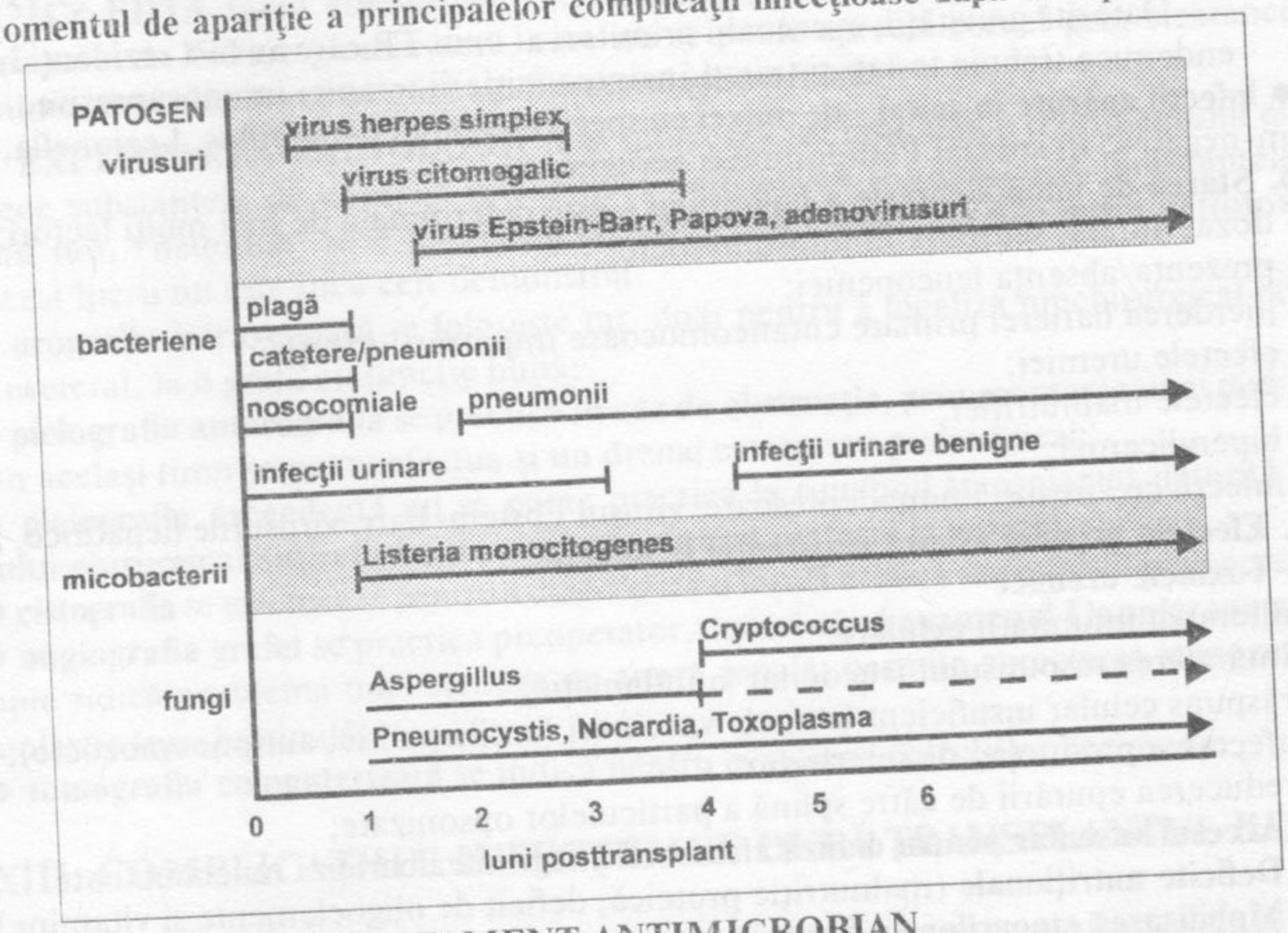
b. Perioada 1- 6 luni posttransplant - apar două mari categorii de infecţii:

- virale (infecţia cu CMV este cea mai importantă);
- infecţii oportuniste cu Pneumocystis carinii, Listeria monocytogenes, Aspergillus fumigatus - determinate de imunodepresia semnificativă din această perioadă.

c. Perioada tardivă (peste 6 luni posttransplant) - pacienţii pot fi împărţiţi în 3 categorii:

- 80% au TR reuşit, funcţie renală bună, stare de imunitate acceptabilă; prezintă pneumonie pneumococică, infecţii de tract urinar, gripă.
- 10% fac infecţii virale cronice, care pot progresa către infecţii de organ sau neoplazie (hepatită B cu evoluţie spre ciroză sau carcinom hepatocelular, CMV cu evoluţie spre corioretinită, infecţii cu virusul Epstein-Barr cu evoluţie spre boală limfoproliferativă cu LB).
- 10% cu creatininemie > 2,5 mg/dl; cei care au primit imunosupresoare pentru rejet acut/cronic au risc crescut de infecţii oportuniste cu Cryptococcus neoformans, Nocardia asteroides, Pneumocystis carinii. La această grupă de bolnavi, cea mai bună alegere este oprirea terapiei imunosupresoare, reiniţierea hemodializei cronice şi reprogramarea pentru un alt transplant.

Momentul de apariţie a principalelor complicaţii infecţioase după transplantul renal



C. PRINCIPII DE TRATAMENT ANTIMICROBIAN

Baza tuturor programelor terapeutice imunosupresoare este Ciclosporina A (CsA); majoritatea agenţilor microbieni interacţionează cu CsA fie prin afectarea metabolismului său (de obicei prin acţiune la nivelul citocromului P 450), fie prin efect nefrotoxic cumulat:

B.C.U. „M. EMINESCU" IAȘI

- **scad** nivelul sanguin al CsA: rifampicina, izoniazida;
- **cresc** nivelul sanguin al CsA: eritromicina, ketoconazol, itraconazol, fluconazol;
- **interacţiuni** idiopatice cu CsA care determină nefrotoxicitate mai accelerată şi mai severă: aminoglicozide, amfotericină, vancomicină, doze mari de Biseptol, doze mari de fluorochinolone.

Din punct de vedere clinic sunt importante 2 aspecte:
- evaluarea risc/beneficiu în administrarea terapiei profilactice;
- se preferă betalactamine în loc de gentamicină, fluconazol în loc de amfotericină.

Există 3 modalităţi de administrare a terapiei antimicrobiene:
- **scop şi doze curative** pentru tratarea unei infecţii - modalitatea clasică.
- **scop profilactic** - se administrează medicamente fără toxicitate renală, de obicei doze mici de trimetoprim/sulfametoxazol, care previne ITU, infecţiile cu Pneumocystis carinii, Nocardia asteroides.
- **modalitate selectivă** - la pacienţii cu risc crescut de a dezvolta o anumită infecţie (exemplu: tratament cu doze mici de ganciclovir în timpul tratamentului cu Ac antilimfocite).

D. PROFILAXIA INFECŢIILOR se poate realiza prin:

1. Pretransplant

Primitorul va fi investigat în vederea evidenţierii infecţiilor pulmonare (bronşiectazii, tuberculoză) sau urinare (care pot fi uneori indicaţie pentru corecţie urologică pretransplant sau chiar nefrectomie); efectuarea la interval de 6 luni de testări pentru infecţia cu virusuri hepatitice B şi C, CMV, virusuri herpetice, virusul Epstein-Barr, virusul varicelo-zosterian, HIV. Donatorul va fi investigat şi el pentru excluderea infecţiilor;

2. Intraoperator - se acordă atenţie deosebită procedurii chirurgicale şi se administrează profilactic antibiotice cu spectru larg;

3. Postoperator - măsurile de asepsie şi antisepsie obişnuite sunt în general suficiente pentru profilaxia infecţiilor, măsuri mai severe fiind necesare în caz de leucopenie. Se face profilaxia infecţiei cu Pneumocystis carinii cu **co-trimoxazol** (acesta asigură şi profilaxia infecţiilor urinare), a infecţiilor virale cu **aciclovir** şi a celor fungice cu un **antimicotic.** Ele se administrează pe perioade de săptămâni-luni. Un istoric care implică expunerea la infecţia tuberculoasă impune profilaxia antituberculoasă pentru 12-18 luni. Pacientul transplantat renal va fi urmărit clinic cu atenţie, iar febra constituie un semn de alarmă la un transplantat. În diagnosticul etiologic al infecţiei este utilă cunoaşterea perioadei de incidenţă maximă a diferitelor infecţii posttransplant.

Cauzele de febră la pacienţii transplantaţi renal

Cauza	% dintre episoade
infecţie	74
- virală	
- bacteriană	
- fungică	
rejetul acut	13
afecţiuni maligne	4
febră medicamentoasă	2
alte (necunoscute	7

E. INFECŢIILE RESPIRATORII

1. Etiologia - este cea întâlnită la orice pacient spitalizat, la care se adaugă însă infecţiile cu germeni oportunişti, specifice pacientului imunodepresat (fungi, micobacterii, CMV etc.). Pacientul transplantat cu simptomatologie de infecţie respiratorie trebuie investigat şi tratat corect deoarece o suferinţă minoră la început poate să evolueze până la insuficienţă respiratorie şi deces în aceeaşi zi.

2. Clinic

● **Anamneza** poate evidenţia contactul cu persoane cu infecţii respiratorii sau tuberculoză. **Aspectul clinic** cuprinde tuse, febră, dispnee, trăsături necaracteristice.

● **Dispneea severă** relativ izolată sugerează pneumonie cu Pneumocystis carinii.

● **Durerea de tip pleuritic** sugerează pneumonie lobară sau embolie pulmonară.

3. **Aspectul radiologic** pulmonar este normal în bronşita acută, cu condensare lobară în pneumonia pneumococică sau legioneloză, iar aspectul de pneumonie interstiţială poate fi determinat de Pneumocystis sau virus citomegalic. Leziunile pulmonare nodulare apar în infecţiile cu germeni ca Nocardia, Asteroides, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia psittaci sau tuberculoză.

4. **Lavajul bronhoalveolar**

Se subliniază în prezent valoarea diagnostică a lavajului bronho-alveolar, care se realizează relativ uşor prin bronhoscopie. Înainte de a se iniţia tratamentul se vor recolta la fiecare pacient probe bacteriologice din spută, urină, sânge, lichid pleural (dacă acesta este prezent).

5. **Tratament**

a. În **bronşita acută** se utilizează ampicilină, co-trimoxazol sau eritromicină, care sunt eficiente asupra pneumococului şi hemofilusului, cel mai frecvent implicate în acest tip de infecţie respiratorie;

b. În caz de **condensare pulmonară** evidenţiată radiologic, infecţia este determinată cel mai frecvent de pneumococ, dar aspectul poate fi determinat şi de Legionella, stafilococ auriu sau Gram negativi, tratamentul făcându-se în acest caz cu eritromicină asociată cu cefalosporină şi aminoglicozid, parenteral;

c. Infecţia respiratorie cu Peumocystis carinii se tratează cu co-trimoxazol i.v. sau per os, 15-20 mg/kg/zi trimetoprim şi 75-100 mg/kg/zi sulfametoxazol, în 2-4 doze, timp de două săptămâni cu continuarea profilaxiei ulterioare timp îndelungat. Tratamentul se urmăreşte prin determinarea nivelului sanguin al preparatului, eficient fiind un nivel de 3-5 μg/ml trimetoprim sau 100-150 μg/ml sulfametoxazol. Răspunsul la co-trimoxazol este bun în 80% din cazuri; dacă după 4-5 zile nu se obţine rezultat, se poate administra pentamidină 4 mg/kg/zi i.v.. Uneori tratamentul unei pneumonii cu Pneumocystis carinii necesită reducerea imunosupresiei.

d. Pneumonia cu Aspergillus fumigatus se tratează cu amfotericină.

e. Pneumonia cu Nocardia beneficiază de tratamentul cu sulfonamide.

f. Tratamentul tuberculozei pulmonare se face în mod optim cu o combinaţie de izoniazidă, rifampicină şi pirazinamidă, în doze adaptate la funcţia renală şi ţinând seama de faptul că rifampicina influenţează nivelul sanguin al ciclosporinei.

Determinarea gazelor sanguine permite evidenţierea gradului de insuficienţă respiratorie, care necesită uneori asistenţă respiratorie.

F. INFECŢIILE URINARE

1. Incidenţă - sunt foarte frecvente în primele trei luni posttransplant şi reprezintă cea mai importantă sursă de septicemie în această perioadă.

2. Cronologie - infecţiile sunt diferite în funcţie de momentul apariţiei:

- în primele 6 luni posttransplant apar infecţii frecvente, chiar în absenţa unor anomalii urinare;
- afectează frecvent şi grefa renală;
- asociază frecvent bacteriemie;
- recăderi frecvente după tratamentul curativ de 10-14 zile;
- în perioada tardivă, peste 6 luni posttransplant, apar rareori infecţii dacă nu există anomalii de tract urinar (stricturi, calculi);
- rar asociate cu bacteriemie sau septicemie; sunt uşor de tratat.

3. în prezent se practică **profilaxie** cu doze mici de trimetoprim/sulfametoxazol (1 cp seara) sau ciprofloxacină (250 mg seara), minimum 6-12 luni.

Bacteriuria asimptomatică este frecventă. S-a sugerat că infecţia urinară ar putea favoriza rejetul acut. Se efectuează uroculturi periodic, cu tratarea infecţiei.

G. SEPTICEMIA

Un pacient febril, posibil leucopenic şi cu fenomene de instabilitate hemodinamică, transplantat renal, reprezintă o mare urgenţă, septicemia fiind fatală uneori în câteva ore. Poarta de intrare este reprezentată de căile urinare, plaga chirurgicală, leziuni cutanate sau pulmonare. Simultan cu măsurile de terapie de urgenţă (reechilibrarea volemică, inotrope, antibiotice cu spectru larg, corticosteroizi în doză mare suplimentar faţă de medicaţia de fond a pacientului - hemisuccinat de hidrocortizon 50-100mg la 6 ore) se vor recolta probe bacteriologice din sânge, urină, plagă, spută, lichid pleural; cateterele urinare şi cateterele venoase centrale se înlocuiesc imediat. Tratamentul va fi continuat pe baza rezultatelor obţinute.

H. INFECŢIA PLĂGII apare în 1-10% dintre cazuri, în funcţie de acurateţea tehnicii chirurgicale, este favorizată de prezenţa de hematoame, fistule urinare şi limfocele. Se tratează cu antibiotic şi prin drenaj chirurgical.

I. INFECŢIILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

1. Simptomatologie - ştearsă (febră, cefalee), semnele meningeale sau de focar apărând tardiv.

2. Paraclinic - se efectuează tomografie computerizată cerebrală şi examenul LCR.

3. Germenii implicaţi sunt:

- **Listeria monocytogenes:** determină meningită, meningoencefalită şi abcese cerebrale. Se identifică destul de dificil din LCR; se tratează cu ampicilină şi gentamicină.
- **Cryptococcus neoformans** este o ciupercă care se poate evidenţia în LCR; se tratează cu amfotericină şi fluocitozină.
- **Diseminarea aspergilozei, tuberculozei sau nocardiozei** cu origine pulmonară poate afecta sistemul nervos central cu mortalitate mare.

J. INFECŢIILE DIGESTIVE

1. Manifestări clinice

- stomatită frecvent determinată de candida;
- esofagită, produsă de candida sau de virusul herpetic;
- enterocolitele nu sunt mai frecvente la pacienţii transplantaţi; o infecţie salmonelozică poate avea uneori o evoluţie severă;
- colita pseudomembranoasă determinată de Clostridium difficile este frecventă la pacienţii imunodepresaţi ca urmare a tratamentelor prelungite cu antibiotice cu spectru larg şi poate fi uneori fatală.

2. Tratament - vancomicină sau metronidazol.

K. INFECŢIILE VIRALE sunt foarte des întâlnite la pacienţii imunosupresaţi, cu atât mai frecvente cu cât imunosupresia este mai profundă.

1. Herpes virusuri

a. Categorii

- citomegalovirus;
- virusul Epstein-Barr;
- virusul varicelozosterian;
- virusul herpes simplex;
- virusul herpetic uman 6.

b. Caracteristici

- toate sunt virusuri latente; odată apărută, infecţia persistă toată viaţa; toate drogurile imunosupresive reactivează infecţiile cu virusuri herpetice;
- infecţia este favorizată de deprimarea imunităţii celulare, asupra căreia acţionează terapia imunosupresoare;
- toate ar trebui considerate potenţial oncogene, deşi numai virusul Epstein-Barr a fost asociat unei forme de cancer (limfom).

c. Virusul citomegalic (CMV)

(1) Incidenţa - infecţia se poate datora preexistenţei virusului latent la primitor (50% dintre pacienţii dializaţi în ţările vestice au Ac antiCMV) cu reactivarea sa sub imunosupresie sau infecţiei primare de la donator prin organul transplantat.

(2) Impact clinic - sub 3 forme:

- boală sistemică: febră, pneumonie, hepatită, ulceraţii gastrointestinale, leucopenie, trombocitopenie; apar la 1-4 luni posttransplant, iar după 6 luni de la TR apare corioretinita;
- efect imunodepresor central cu favorizarea infecţiilor oportuniste;
- posibil rol în lezarea grefei.

(3) Modalităţi de transmitere

- infecţie primară (de la donor): 60% din primitorii de grefe infectate sunt seropozitivi;
- reactivarea după TR a unui focar endogen latent (10-20%);
- suprainfecţie - când şi donorul şi primitorul sunt infectaţi.

(4) Evoluţia bolii - este mai severă în cazul infecţiei primare decât în cazul celei secundare (reactivarea virusului latent). Este mai frecventă în săptămânile 4-10 posttransplant.

(5) Clinic - se manifestă prin febră, leucopenie, trombocitopenie, simptome respiratorii şi creşterea moderată a enzimelor de hepatocitoliză. În unele cazuri apar artralgii, hepatită severă, splenomegalie, mialgii, ulceraţii digestive hemoragice, encefalită, retinită, dar mai ales pneumonie, care este cauza cea mai frecventă de deces. Deseori se remarcă o deteriorare a funcţiei renale.

(6) Diagnosticul se face prin:

- **evidenţierea directă** a virusului din spută, urină, leucocite periferice, biopsie renală, dar şi măduvă osoasă, ficat, plămân, pancreas, creier;
- **culturi** - virusul se cultivă pe culturi de fibroblaşti umani (procedeul este însă lent) sau prin tehnici ca hibridizarea ADN, PCR etc;
- **metode serologice** - care evidenţiază Ac antiCMV tip IgM în infecţia recentă sau creşterea de 4 ori a titrului de Ag IgG antiCMV, metode care nu au valoare diagnostică imediată.

(7) Răsunetul infecţiei asupra grefei

Infecţia cu CMV poate influenţa grefa şi pacientul în următoarele moduri:

- 2% dintre infecţii dezvoltă infecţie diseminată, care este fatală;
- reducerea imunosupresiei din necesitatea de a trata infecţia virală creşte frecvenţa episoadelor de rejet;
- producţia crescută de IFN-γ datorită infecţiei virale creşte expresia Ag de histocompatibilitate pe grefă cu amplificarea susceptibilităţii lor la acţiunea sistemului imun al gazdei;
- infecţia cu CMV determină reducerea secreţiei de IL-1, ceea ce creşte riscul asocierii altor infecţii oportuniste;
- s-a discutat posibilitatea dezvoltării unei glomerulopatii mediate prin complexe imune în cadrul infecţiei CMV, entitate considerată azi un aspect al rejetului vascular.

(8) Profilaxia infecţiei cu CMV se poate realiza prin:

- transplantarea rinichilor de la donatori seropozitivi pentru CMV unor primitori identici din acest punct de vedere;
- folosirea unor scheme de imunosupresie mai puţin agresive;
- vaccinarea cu virus atenuat a dat rezultate bune în practică;
- imunoprofilaxia cu Ig specifice antiCMV;
- chimioprofilaxie cu aciclovir sau ganciclovir.

(9) Tratamentul constă în:

- reducerea imunosupresiei dacă apare leucopenie sau trombopenie;
- monitorizarea pentru excluderea altor infecţii oportuniste care se pot asocia;
- rejetul acut apărut în cursul infecţiei CMV nu se tratează cu preparate antilimfocitare;
- Aciclovirul nu are efecte curative - în acest scop se poate utiliza **ganciclovirul,** în doză adaptată la funcţia renală (5 mg/kg/zi de două ori/zi, minim 2-3 săptămâni). Se mai poate utiliza foscarnetul.

d. Virusul herpetic

(1) Incidenţă - 30-40% din primitori sunt infectaţi cu virusul herpetic uman 6, un procent semnificativ fiind purtători ai virusurilor herpes simplex. Infecţia se produce cel mai adesea datorită reactivării virusului latent.

(2) Clinic - se manifestă prin leziuni orale sau anogenitale, care sunt uneori mai extinse şi durează mai mult decât la populaţia generală. Se asociază uneori conjunctivită, ulcere corneene, keratoză, iar leziunile pot afecta şi esofagul sau rectul. Foarte rar se produce diseminare cu hepatită fulminantă, pneumonie, meningoencefalită.

(3) Evidenţierea virusului - se face prin imunofluorescenţă sau microscopie electronică din leziuni, faringe, urină. Determinarea titrului de Ac antivirali se face întotdeauna: pacienţii care nu au titru detectabil de Ac au risc de diseminare a infecţiei; cei la care Ac sunt prezenţi evoluează spre vindecare.

(4) Tratament

Leziunile obişnuite nu necesită tratament. Dacă sunt extinse se administrează tratament local cu unguent cu acyclovir. Boala generalizată se tratează cu aciclovir parenteral. Per os se administrează 200 mg de 5 ori/zi, 7-14 zile. Se descrie rezistenţă la aciclovir, caz în care se poate utiliza foscarnetul.

e. Virusul varicelo-zosterian

(1) Incidenţă - varicela este rară la pacienţii transplantaţi, însă poate avea evoluţie severă cu leziuni cutanate foarte extinse, encefalită şi deces. Leziunile de zona zoster apar anual la 3% dintre pacienţi (de 10 ori mai frecvent decât în populaţia generală).

(2) Diagnostic şi evoluţie

Diagnosticul se face prin imunofluorescenţă şi/sau microscopie electronică, determinându-se şi titrul de anticorpi; în cazul în care aceştia nu sunt decelabili, evoluţia clinică este gravă.

(3) Tratamentul - constă în administrarea de aciclovir (800 mg de 4 ori/zi) pe cale generală şi antalgice.

Profilaxia se realizează prin vaccin sau virus viu atenuat şi administrarea de Ig hiperimune la transplantaţii seronegativi contacţi cu un bolnav.

f. Virusul Epstein-Barr

Infectează celulele CD21+, care sunt LB şi celulele epiteliale faringiene. Virusul, prezent în stare latentă la majoritatea populaţiei, se poate reactiva sau poate infecta primar un pacient neinfectat anterior. Infecţia poate rămâne asimptomatică, se poate produce o manifestare clinică moderată cu febră şi adenopatie (mononucleoza infecţioasă) sau o diseminare fulminantă cu afectare pluriorganică şi moarte. Virusul Epstein-Barr este implicat şi în etiologia limfoamelor dezvoltate la pacienţii imunosupresaţi, la care deprimarea limfocitelor citotoxice le face pe acestea inapte de a controla proliferarea LB infectate viral, cu apariţia de limfoame.

(1) Clinic - febră neexplicată, amigdalită, sângerare gastrointestinală, obstrucţie, perforaţie de tract gastrointestinal, disfuncţie hepatocelulară, invazia grefei renale.

(2) Tratament - greu de stabilit; uneori se impune oprirea imunosupresoarelor; cea mai bună soluţie - profilaxie cu droguri antivirale.

g. Virusul hepatitic B

(1) Incidenţă, generalităţi - infecţia cu virus B se întâlneşte frecvent la pacienţii dializaţi, 70-80% dintre cei infectaţi fiind purtători sănătoşi datorită imunosupresiei determinată de uremie. Transplantul renal la aceşti pacienţi are o evoluţie mai bună pe termen scurt, dar urmărirea lor timp îndelungat a evidenţiat că replicarea virală este activă (prezenţa ADN viral în ser) la toţi cei infectaţi cu virus B şi, cel mai important, după doi ani de la transplant se constată evoluţia progresivă către hepatopatie cronică activă, ciroză sau carcinom hepatocelular a unei proporţii relativ mari dintre aceşti pacienţi, astfel încât mortalitatea prin hepatopatii pe termen lung a celor transplantaţi este mai mare decât a celor dializaţi.

(2) Infectarea primară - odată cu transplantul renal prezintă risc crescut de hepatită acută cu insuficienţă hepatică.

(3) Profilaxie - în încercarea de a evita această complicaţie, unii autori recomandă biopsie hepatică la toţi pacienţii dializaţi AgHBs pozitivi şi transplantarea doar a celor fără leziuni histologice hepatice. Sunt necesare şi măsurile cunoscute de profilaxie a răspândirii infecţiei între pacienţii dializaţi.

h. Virusul hepatitic C

- responsabil de aproape toate cazurile de hepatită cronică la transplantaţii renali;
- infecţia are evoluţie şi transmitere aemănătoare cu a virusului B, cu dezvoltarea hepatopatiei cronice active şi a hepatomului pe termen lung. Donatorii seropozitivi pentru virus hepatitic C nu se utilizează, deşi unele centre folosesc aceşti donatori pentru primitorii cu seropozitivitate similară.

i. Virusul HIV - s-a constatat că evoluţia pacientului uremic infectat HIV este mai bună sub tratament cu dializă decât după transplant renal, deoarece imunosupresia exacerbează replicarea virală, fără ca prezenţa infecţiei virale să reducă rata rejetului acut. Organele de la donatori HIV pozitivi nu se utilizează, iar datorită faptului că între infectare şi apariţia Ac specifici trece un timp de 1-3 luni în care pacientul este contaminant, se elimină şi donatorii cu risc (homosexuali bărbaţi, utilizatori de droguri i.v. etc.).

j. Alte virusuri

(1) Infecţia cu adenovirusuri este frecventă la transplantaţi fără a ridica probleme deosebite;

(2) Virusurile gripale - vaccinarea antigripală nu este contraindicată, căci nu afectează evoluţia grefei şi nu precipită rejetul;

(3) Papilomavirusurile determină leziuni cutanate, fiind incriminate şi în cancerele anogenitale şi cervicale.

XIV. COMPLICAŢIILE PE TERMEN LUNG ALE TRANSPLANTULUI RENAL

A. PIERDEREA GREFEI

În primele 6 luni, cauzele de pierdere a grefei sunt rejetul, decesul pacientului cu grefă funcţională şi cauze imunologice de disfuncţionalitate a grefei. Fiecare dintre acestea duce la pierderea a aproximativ 4% dintre organele transplantate. Ulterior, anual se pierd 3-5% dintre grefe, în primii 5 ani cauza principală fiind rejetul cronic. Declinul lent al funcţiei renale din cauza rejetului cronic este favorizat de suprapunerea nefrotoxicităţii cronice a ciclosporinei. După 5 ani de la transplant, cauza principală de pierdere a rinichiului este decesul pacientului cu grefă funcţională, cel mai adesea de cauză cardiovasculară, la care se adaugă afecţiunile maligne şi infecţiile. Pierderea grefei se mai poate produce datorită unor complicaţii vasculare sau urologice nerecunoscute şi tratate la timp, recurenţei bolii de bază, necomplianţei la tratamentul imunosupresor. Un pacient transplantat la care se constată declinul ireversibil al funcţiei renale va fi abordat la fel ca orice pacient cu IRC, momentul în care este necesară reîntoarcerea la dializă fiind stabilit prin evaluarea stării clinice şi a parametrilor biochimici. După pierderea grefei, tratamentul imunosupresor se menţine doar dacă se presupune posibilitatea retransplantării în viitorul apropiat (de exemplu disponibilitatea unui donator viu potrivit). În celelalte situaţii se recomandă renunţarea la tratamentul imunosupresor prin oprirea azathioprinei şi ciclosporinei şi reducerea lentă (cu 1mg pe lună) a corticosteroizilor. La aproximativ jumătate dintre pacienţi se produce un rejet acut, care uneori necesită nefrectomia grefei. Nefrectomia grefei este îngreunată de fibroza uneori importantă care se produce perirenal şi efectuarea ei necesită un chirurg cu experienţă. Problemele psihologice create de pierderea grefei cu reîntoarcerea la dializă nu sunt în general grave, deoarece pacientul este mereu în contact cu centrul de transplant şi cu alţi pacienţi în aceeaşi situaţie, ceea ce face ca informaţiile sale în legătură cu posibilitatea de pierdere a grefei să fie suficiente.

Indicaţiile de nefrectomie ale grefei nefuncţionale

- Exacerbare a răspunsului imunologic după renunţarea la tratamentul imunosupresor
- Pentru a reduce sensibilitatea faţă de antigenele de histocompatibilitate
- Pentru a favoriza din punct de vedere tehnic retransplantarea
- Infecţie cronică a grefei (exemplu - TBC)
- Infecţii urinare repetate sau reflux vezicoureteral la o grefă nefuncţională
- Proteinurie masivă datorită recurenţei bolii de bază
- Afecţiune malignă de novo a grefei

B. COMPLICAŢII CARDIOVASCULARE

1. Incidenţa. Factori de risc

Complicaţiile cardiovasculare sunt cea mai importantă cauză de deces pe termen lung a pacienţilor transplantaţi renal (30-50% dintre decese). Riscul cardiovascular este mai mare la pacienţii hipertensivi, la diabetici; este influenţat de vârstă, sex, prezenţa obezităţii, fumat, hiperuricemie, hipercolesterolemie.

2. Profilaxie. Tratament

Practicarea unui examen clinic atent şi efectuarea unor examinări paraclinice complete pretransplant, inclusiv coronarografie cu corecţie chirurgicală în cazurile cu patologie coronariană importantă, reduc riscul cardiovascular al pacienţilor transplantaţi renal. Corecţia unei afectări aterosclerotice coronariene semnificative se poate face şi posttransplant dacă funcţia renală este stabilă.

3. Hipertensiunea arterială (HTA)

În ceea ce priveşte HTA, 80% dintre pacienţii transplantaţi renal sunt hipertensivi, faţă de numai aproximativ o treime dintre pacienţii dializaţi. Hipertensiunea arterială la pacienţii transplantaţi renal se tratează în principiu la fel ca şi la alte grupe de pacienţi, cu unele nuanţe.

Medicaţia antihipertensivă în transplantul renal

Clasă de antihipertensive	Preparat	Observaţii
Blocante ale canalelor de calciu	- nifedipină - felodipină - diltiazem - verapamil	- nu influenţează metabolismul ciclosporinei - ultimele două reduc metabolismul ciclosporinei - determină retenţie hidrosalină
Beta - blocante	- atenolol - propranolol - metoprolol	- reacţii adverse pe metabolismul lipidic
Inhibitoare ale enzimei de conversie	- enalapril - captopril	- se monitorizează funcţia renală - nu se asociază cu AINS
Diuretice	- furosemid - metolazonă - bumetanid	- în prezenţa retenţiei hidrice şi în asociere cu IEC sau minoxidil
Vasodilatatoare, altele	- prazosin - hidralazina - metildopa - minoxidil	- hipertricoză

HTA este un factor de risc major pentru ateroscleroză (ATS), care este cauza majoră de mortalitate tardivă a pacienţilor şi pentru rejet de allografă.

De obicei HTA este mică-medie; rar apar crize hipertensive.

Factorii de risc ai HTAE nu reprezintă factori de risc ai HTA instalate posttransplant. De asemenea, nu există o relaţie cauzală între HTA apărută posttransplant şi boala renală primară a primitorului.

Factorii de risc ai HTA apărute posttransplant:

a. Intrinseci

(1) întârzierea funcţionării grefei renale - HTA are etiopatogenie asemănătoare cu a HTA din IRC: creşterea producerii de renină la nivelul rinichilor insuficienţi (nativ/grefă) şi volum plasmatic crescut datorită scăderii RFG;

(2) rejet acut sau cronic - HTA are etiologie comună: activarea sistemului R-A şi scăderea RFG.

- **Rejetul acut** - scade RFG, creşte rezistenţa vasculară renală şi scade FPR.

Angiotensina are rol central, dar participă şi citokine (IL-2, IFN-γ) care stimulează eliberarea de endotelină şi modulează producţia de PG şi mediatori ai inflamaţiei (lucru verificat şi de faptul că tratamentul cu CsA în rejetul acut scade HTA).

- **Rejetul cronic** - sindrom clinic caracterizat prin pierdere gradată a funcţiei allografei, HTA şi proteinurie:

Histologic: vasculopatie profundă, fibroză interstiţială, ischemie glomerulară.

Patogenie incomplet cunoscută, de aceea nu există terapie specifică.

(3) nefropatia produsă de CsA - determină leziuni asemănătoare cu cele din rejetul cronic.

(4) recurenţa bolii primare pe grefă, în special în glomerulopatia Ig A, GNMP tip II, GSFS.

b. Extrinseci

(1) prezenţa rinichilor nativi - HTA apare rar la transplantaţii renal la care s-a făcut nefrectomie bilaterală; păstrarea pe loc a acestora poate duce la HTA prin secreţie de renină datorită sclerozării renale şi scăderii fluxului sanguin renal.

Tratament: nefrectomie bilaterală/IEC.

(2) Tratamentul imunosupresiv

- **CsA** - există 2 sindroame însoţite de HTA indusă de CsA:

- un sindrom dependent de doză, caracterizat prin creştere acută a presiunii arteriale, nivele sanguine crescute de CsA, azotemie, +/- disfuncţie hepatică. Simptomele se reduc odată cu scăderea dozei de CsA;

- nefropatie cronică, ireversibilă, determinată de administrarea prelungită a CsA, chiar în absenţa nivelelor sanguine toxice de CsA. **Fiziopatogenia** este identică în ambele cazuri: CsA este un vasoconstrictor al arteriolei aferente cu scăderea FPR, creşterea rezistenţei vasculare renale, scăderea RFG, creşterea reabsorbţiei proximale de Na^+, creşterea volumului plasmatic. **Mecanismul vasoconstricţiei:** CsA stimulează producţia de endotelină la nivelul celulelor mezangiale şi endoteliale şi inhibă producţia la nivel endotelial de oxid nitric.

- **Corticosteroizi** - riscul HTA este mai mic în administrarea alternantă; au efect sinergic cu CsA în creşterea reabsorbţiei de NaCl.

(3) stenoza arterei renale transplantate - determină o HTA severă, refractară la tratament. Modalitate frecventă de debut: la 6-12 luni posttransplant apare HTA severă asociată cu scăderea funcţiei renale. **Fiziopatogenie:** HTA volum-mediată cu supresia secreţiei de renină; tratamentul cu diuretice stimulează producţia de renină şi în acest caz RFG este prezervată prin vasoconstricţia arteriolei eferente produsă de angiotensină. IEC pot să provoace o scădere brutală a RFG la pacienţii cu stenoză de arteră renală, cu instalare IRA; acest fenomen este reversibil şi poate fi folosit ca test screening când pacientul este suspectat de stenoză de arteră renală.

Cauze	Clinică	Atitudine
Întârzierea funcţionării grefei	perioada iniţială posttransplant oligurie, exces lichidian.	dializă la nevoie; medicaţie antihipertensivă; excludere rejet acut.
Rejet acut	S1-L6 posttransplant febră, dureri, mărimea grefei creşterea rapidă a creatininemiei.	scintigramă, biopsia grefei, doze mari de CS, agenţi antilimfocitari.
Toxicitate acută a CsA	S2-L6 posttransplant; azotemie mică-medie funcţie de doză, reversibilă, creştere transaminaze, tremor, edeme.	monitorizarea ciclosporinemiei, reducerea dozei de CsA, excluderea rejetului acut.
Toxicitate cronică a CsA	L6-L12 posttransplant azotemie lent progresivă, absenţa proteinuriei, biopsie: fibroză interstiţială "striped."	poate răspunde la reducerea dozei, greu de diferenţiat de rejetul cronic, necesită medicaţie antihipertensivă.
Rejet cronic	L6-L36 posttransplant azotemie progresivă, proteinurie mică-nefrotică, biopsie: leziuni arteriale fibroobliterative, scleroză glomerulară, fibroză interstiţială.	medicaţie antihipertensivă.
Stenoza arterei renale transplantate	primul an posttransplant HTA severă, refractară, declin rapid al funcţiei renale.	diagnostic:renografie după captopril, angiografie tratament: angioplastie, chirurgie.
GN recurentă sau de novo	oricând posttransplant proteinurie de tip nefrotic, afectare variabilă a grefei renale.	răspuns prost la tratament specific (CS, plasmafereză), medicaţie antihipertensivă.
Rinichii nativi	pot exacerba HTA oricând posttransplant.	nefrectomie numai la cei cu HTA refractară şi grefă funcţională.

C. NEOPLAZIILE LA TRANSPLANTAŢI

1. Incidenţă

Neoplaziile sunt mai frecvente la pacienţii transplantaţi renal. Incidenţa variază de la 1,6% în Europa, la 24% în Australia (unde incidenţa cancerului cutanat este foarte mare datorită expunerii la o climă foarte însorită a unei populaţii de culoare albă).

2. Cancerul cutanat

În populaţia generală, cel mai frecvent tip de cancer cutanat este bazoteliomul, care are o evoluţie relativ benignă. La pacienţii transplantaţi, carcinomul scuamos este este cel mai frecvent şi apare în zonele cutanate expuse la soare. Se va recomanda pacienţilor să se ferească de expunerea la soare şi să semnaleze orice leziune cutanată medicului. Majoritatea cancerelor de piele se pot trata prin excizie şi radioterapie, fără a fi necesară întreruperea imunosupresiei. Se află în prezent în studiu utilizarea retinoizilor în profilaxia cancerelor de piele la pacienţii transplantaţi;

c. Limfoamele

Cel mai frecvent este **limfomul non-Hodgkin cu celule mari,** spre deosebire de populaţia generală, în care mult mai frecvent este limfomul Hodgkin. Se crede că în multe cazuri proliferarea necontrolată este determinată de infecţia cu virus Epstein-Barr.

Tratament

Reducerea imunosupresiei sau chiar renunţarea la ea, însoţită de nefrectomia grefei şi administrarea de antivirale (ganciclovir sau aciclovir) poate vindeca afecţiunea în unele

cazuri de limfoame asociate cu EBV. Formele localizate de limfoame vor fi tratate chirurgical şi radioterapic, iar cele multicentrice, cu radio sau chimioterapie, în funcţie de tipul histologic, alături de încetarea imunosupresiei.

d. Alte neoplazii (digestive, ale căilor urinare, pulmonare, genitale, sarcom Kaposi etc.) - apar cu o frecvenţă mai mare la pacienţii transplantaţi.

Atitudinea terapeutică în formele localizate este de a menţine imunosupresia şi de a trata chirurgical sau radioterapeutic cancerul; în formele metastatice este necesară întreruperea imunosupresiei, cu nefrectomia grefei şi tratamentul specific al cancerului.

Esenţial în toate formele de neoplazii este **diagnosticul precoce**, care se poate realiza avertizând pacienţii să semnaleze orice modificare tegumentară, dezvoltarea de mase tumorale, tulburări de tranzit intestinal etc. şi investigarea corectă a acestor modificări.

D. COMPLICAŢIILE NEUROLOGICE sunt determinate de:

- limfomul cerebral primar (relativ frecvent la pacienţii transplantaţi renal);
- afectarea cerebrovasculară de gravitate variabilă până la accident vascular cerebral;
- infecţiile sistemului nervos central;
- efectele secundare ale imunosupresiei;
- mielinoza central pontină determinată de corecţia prea rapidă a unei hiponatremii.

E. COMPLICAŢII OCULARE

- cataracta subcapsulară apare datorită corticoterapiei la 30-40% dintre pacienţi; dintre aceştia, aproximativ jumătate necesită intervenţie chirurgicală;
- retinopatia diabetică progresează şi după transplant.

F. COMPLICAŢII OSTEOARTICULARE

- necroza aseptică osoasă se dezvoltă datorită corticoterapiei. Mult mai frecventă în trecut, în prezent, datorită dozelor mai mici de corticosteroizi folosite, apare doar la 1% dintre pacienţi şi se manifestă la nivelul capului femural, platoului tibial, gleznelor şi scafoidului. Se tratează conservator sau chirurgical;
- osteoporoza - determinată de corticosteroizi creşte riscul de fracturi de col femural sau tasări vertebrale;
- hiperparatiroidismul secundar determină uneori, pretransplant, modificări severe osteoarticulare care regresează în grade variabile după transplantarea renală. Pacienţii cu hiperparatiroidism sever pot dezvolta posttransplant hipercalcemie severă datorită restabilirii secreţiei de calcitriol şi normalizării excreţiei de fosfaţi. Pacienţii care au fost paratiroidectomizaţi pretransplant, pot deveni sever hipocalcemici.

G. COMPLICAŢII HEPATICE

Incidenţă - 9-34% dintre pacienţii cu transplant renal. Reprezintă una din principalele cauze de deces la aceşti pacienţi.

1. Hepatita acută - este produsă prin virusuri/toxicitate medicamentoasă.

a. Hepatita acută virală

Definită prin creşterea de peste 3 ori normalul a GPT la cel puţin 2 determinări efectuate la interval de 3 zile, în absenţa altor cauze de boală hepatică.

- **Hepatita A** - foarte rară; diagnostic pozitiv prin decelarea de Ac antiVHA tip IgM; Ac antiVHA tip IgG persistă toată viaţa şi asigură imunitatea contra bolii.
- **Hepatita B** - boala acută este foarte rară la transplantaţi datorită testelor de screening efectuate înainte de TR la bolnavii dializaţi. Rar duce la insuficienţă hepatică acută, mai frecvent evoluează către hepatită cronică.
- **Hepatita C** - mai frecventă decât celelalte; diagnosticul pozitiv se pune după excluderea HAV, HBV, CMV, herpes simplex, E-B, droguri. **Diagnostic pozitiv:** prezenţa la testul ELISA-2 şi RIBA-4 de Ac antiVHC.

Majoritatea bolnavilor cu hepatită acută cu VHC după TR erau infectaţi din timpul efectuării dializei, factorii de risc pentru a face înainte de TR fiind: durata dializei, numărul transfuziilor, prezenţa Ac antiHbcore.

Infectarea poate apărea prin transfuzii sau de la nivelul organului transplantat (rară această ultimă posibilitate pentru că se efectuează teste de screening ale donorului). Dar un test negativ al donorului nu exclude infecţia pentru că în "fereastra imunologică" testul pentru Ac antiVHC este negativ.

Clinic evoluează de obicei ca o boală acută autolimitantă şi > 60% evoluează către hepatită cronică.

● **Hepatita non-A, non-B, non-C** - există un grup de bolnavi care fac hepatită virală fără evidenţă serologică pentru hepatitele A/B/C. Clinic nu se distinge de hepatita C.

● **Hepatita cu CMV**: are incidenţă crescută la câteva săptămâni de la TR.

Se disting două tipuri:

- boală autolimitantă, uşoară, cu prognostic benign; clinic: febră, frisoane, leucopenie, creşterea transaminazelor, fără icter;
- infecţie severă, diseminată, cu insuficienţă hepatică acută.

Datorită profilaxiei cu ganciclovir, incidenţa a scăzut în ultimii ani. Nu duce la hepatită cronică.

● **Hepatita cu herpes simplex** - foarte rară, dar extrem de severă; evoluează cu insuficienţă hepatică fulminantă şi infecţie diseminată cu herpes simplex.

Necesită **tratament** precoce cu aciclovir.

Este favorizată de starea de imunodepresie ce poate duce la reactivarea unei infecţii latente.

Clinic: suspiciune când asociază herpes cutaneomucos şi hepatită acută.

Anatomopatologic: necroze confluente extensive, cu incluziuni nucleare Cowdry tipA în hepatocite.

● **Hepatita cu v. varicelo-zosterian** - rară;

Diagnostic pozitiv când există infecţie diseminată cu pneumonie, encefalită, meningită şi rash cutanat confluent, hemoragic.

Prognostic sever.

Necesită **tratament** precoce cu aciclovir pentru a preveni diseminarea infecţiei şi insuficienţa hepatică acută.

● **Hepatita cu virus Epstein-Barr** - rară;

Diagnostic pozitiv: febră, adenopatie şi hepatită.

Tratament cu aciclovir, sub care hepatita are evoluţie bună.

b. Hepatita medicamentoasă

Cele mai hepatotoxice: alfa metildopa, HIN, alopurinol, nitrofurantoin, sulfonamide, azathioprina, ciclosporina.

● **Azathioprina (A)** - produce, în prima lună posttransplant colestază intrahepatică şi creştere moderată a transaminazelor, cu evoluţie bună dacă se opreşte administrarea ei.

Clinic: icter, prurit generalizat, urini brune, scaune decolorate; este un sindrom colestatic dependent de doză, apărând la doze de A peste 2 mg/kg/zi sau la doze mai mici dacă hepatita cronică era preexistentă: chiar în ciuda opririi A, boala poate evolua către colestază ireversibilă cu insuficienţă hepatică acută în câteva săptămâni.

Anatomopatologic: fibroză portală şi periportală, necroză hepatocitară, colestază.

Toxicitatea drogului este o reacţie de hipersensibilitate, deoarece colestaza şi icterul apar la readministrarea A.

● Ciclosporina A produce colestază, creşterea bilirubinemiei, creşterea fosfatazei alcaline, creşterea transaminazelor dependent de doză.

Anatomopatologic: colestază şi necroză centrolobulară (la doze mari) ce poate evolua către insuficienţă hepatică acută.

2. Hepatită cronică (HC)

Diagnostic pozitiv: creşterea transaminazelor peste normal mai mult de 6 luni şi alterarea funcţiei hepatice.

Cauza principală: infecţia cu VHB sau VHC.

● **HC cu VHB** - prognostic prost pe termen lung, mai ales dacă infectarea a avut loc după TR. Risc crescut de carcinom hepatocelular. La bolnavii cu AgHBs+, toate drogurile

imunosupresive stimulează replicarea virală. Nu există tratament etiologic, doar reducerea imunosupresoarelor.

Bolnavii cu AgHBs(+) pretransplant au o toleranţă mai bună a TR decât cei cu AgHBs(-); aceşti pacienţi pot primi rinichi de la donor AgHBs(+), dar în absenţa virusului delta; altfel, suprainfecţia cu delta poate duce la insuficienţă hepatică acută severă.

● **HC cu VHC** - infecţia cu VHC este cea mai frecventă cauză de HC posttransplant. Imunosupresivele nu influenţează replicarea virală. Nu există tratament etiologic; interferonul nu trebuie utilizat pentru că poate favoriza rejetul acut; eventual, scăderea dozelor de imunosupresive + ribavirin.

● **HC cu virus nonA, nonB, nonC** - similar clinic cu VHC.

3. Hipertensiunea portală

Cauza principală este HC produsă de azathioprină sau de VHB/VHC.

Clinic: hemoragie digestivă superioară din varice, ascită, encefalopatie portală.

Azathioprina produce leziuni de tip boală venoocluzivă hepatică, dilataţii sinusoidale, peliozã, fibrozã sinusoidală; aceste leziuni apar la 1-2 ani posttransplant în special la sexul masculin.

Tratament: scăderea dozei de azathioprină.

4. Hemosideroza - este o consecinţă a transfuziilor repetate de sânge în timpul tratamentului prin dializă sau este asociată HC cu VHC (cauză necunoscută), putând evolua în timp către ciroză.

5. Profilaxia bolilor hepatice postTR

● ganciclovir/aciclovir în timpul terapiei cu Ac monoclonali sau policlonali anti celule T, pentru scăderea riscului CMV;

● vaccinare antihepatită B la toţi pacienţii pe lista de aşteptare pentru TR;

● profilaxia infecţiei cu VHC.

- evitarea abuzului de transfuzii şi folosirea EPO;
- izolarea pacienţilor dializaţi cu HVC+;
- tratarea cu interferon pretransplant a pacienţilor HVC pozitivi;
- rinichii de la donori HVC(+) să nu fie folosite la primitori HVC(-).

H. COMPLICAŢII HEMATOLOGICE

1. Mielodepresia - este produsă de azathioprină, cu frecvenţă maximă în primele trei luni şi, atunci când există, este prezentă infecţia CMV. La dozele actual folosite (sub 2mg/kg/zi) mielodepresia este mai curând determinată de infecţia CMV. Se manifestă în special ca leucopenie, trombocitopenia fiind mai rară;

2. Policitemia - se produce datorită unei secreţii inadecvate de eritropoietină de către grefă la aproximativ 15% dintre pacienţi şi necesită venesecţie repetată. După 1-2 ani de la transplant, majoritatea acestor pacienţi recâştigă controlul asupra secreţiei de eritropoietină cu corectarea policitemiei. Recent s-a demonstrat că administrarea de doze mici de IEC controlează acest fenomen după 4-8 săptămâni de tratament, ceea ce face inutilă emisia de sânge.

I. DIABETUL ZAHARAT

10% dintre pacienţii nediabetici dezvoltă după transplant diabet zaharat. Acest lucru se poate datora preexistenţei unei intoleranţe nedecelate la glucoză, administrării de corticosteroizi, toxicităţii ciclosporinei faţă de insulele beta pancreatice, obezităţii, pancreatitei cronice. Tratamentul: cel aplicat pacienţilor diabetici.

J. SARCINA

Fertilitatea este redusă la pacienţii uremici, iar TR corectează acest efect secundar uremiei. În luarea deciziei de a avea copii, pacientul transplantat de sex masculin trebuie să aibă în vedere doar evoluţia bolii sale în raport cu întreţinerea unei familii. Pentru pacientele de sex feminin, sarcina aduce un risc mic, dar real de pierdere a grefei, cu apariţia rejetului acut în 10% dintre cazuri şi alterarea funcţiei renale la 15% dintre paciente. Sarcinile sunt frecvent complicate cu avort în 15% dintre cazuri şi greutate mică la naştere

sau naştere prematură în 50% dintre sarcini. Pacientele tratate cu azathioprină au un risc mai mare de a naşte un copil cu malformaţii faciale. Se recomandă ca sarcina să nu se producă în primul an după transplant, iar pacientele vor fi instruite pentru a aplica o modalitate eficientă de contracepţie (alta decât anticoncepţionalele orale).

K. COMPLICAŢII CHIRURGICALE

1. Complicaţii vasculare

a. Stenoza de arteră renală - la 1% din pacienţi.

● **Cauze:**

- mecanice intraoperatorii;
- reacţie la materialul de sutură;
- injurie intimă a arterei prin canula de perfuzie;
- fibroză extraluminală;
- boală nativă a arterei renale: ATS, stenoză fibromusculară, PAN.

● **Diagnostic** - suspiciune: reapariţia HTA.

b. Tromboza de venă renală

De obicei este o complicaţie a trombozei v. iliace externe. În momentul diagnosticării, grefa este pierdută şi necesită nefrectomie.

c. Cea mai importantă: **ruptura anastomozei** cauzată de o infecţie locală; lipsa diagnosticării precoce poate duce la exsanguinare şi deces.

d. compromiterea vascularizaţiei membrului inferior ipsilateral.

2. Complicaţii renale

a. Fistulă caliceală - la 1%.

Apare, de obicei, secundar infarctizării parţiale a ţesutului renal cauzată de ligatura unei artere renale accesorii (arterele renale accesorii pot fi ligaturate dacă irigă polul superior sau mediu renal sau dacă irigă mai puţin de 10% din parenchimul renal).

Diagnostic pozitiv - analiza lichidului perinefretic care se acumulează, eventual TC.

Tratament: heminefrectomie/excizie a ţesutului necrotic cu sutura calicelui sau drenaj ureteral + perinefretic.

b. Fenomenul Goldblatt - apare când se dezvoltă hemoragie subcapsulară secundar trombozei unui vas mic cortical.

Poate duce în final la necroză corticală şi pierderea grefei renale.

Diagnostic clinic: HTA severă, anurie, scăderea rapidă a Ht; **de certitudine:** ecografie Doppler şi renografie nucleară.

Tratament: capsulotomie şi hemostază, eventual nefrectomie parţială; dacă necroza corticală este extensivă, nefrectomie totală.

c. Abcese corticale renale - rezultă din suprainfecţia hematoamelor sau infecţie ascendentă de cauză mecanică în grefa de la cadavru.

Tratament:

- antibiotice cu spectru larg - imediat;
- rezolvarea obstrucţiei urinare;
- aspirarea abcesului pentru cultură şi drenaj percutan;
- tratarea cauzei abcesului.

d. Ruptura spontană a grefei renale

Cauze - cel mai frecvent este secundară rejetului acut de grefă; tratament: nefrectomie de urgenţă.

e. Calculi renali - la 30-50% din pacienţi.

Cauze: hiperparatiroidism (HPTH), hiperuricemie.

Se complică frecvent cu ITU, fistule caliceale sau pielocutanate.

Tratament: al cauzei metabolice/obstructive şi extracţia calculului pe cale endoscopică.

f. Carcinom renal

Tratamentul imunosupresor predispune la dezvoltarea de neoplazii: cutanate, limfoame, carcinom renal.

Se dezvoltă în special pe rinichii nativi, dezvoltaţi polichistic după o perioadă lungă de dializă.

Tratament: oprirea imunosupresoarelor şi nefrectomie imediată.

3. Complicaţii ureterale - 3-27% din pacienţi; majoritatea apar în primele 6 luni post-transplant

a. Necroza ureterului terminal cu pierderea urinii paraureteral - e secundară de obicei lezării ischemice a ureterului în momentul prelevării de la un donor viu.

Clinic - se însoţeşte de oligurie, fistulă uretero-cutanată, scurgerea lichidului în atmosfera perirenală, azotemie, uneori hidronefroză, hematurie.

Tratament chirurgical imediat: implantarea ureterului sau ureteroureterostomie sau ureteropielostomie.

b. Stenoze ureterale - apar datorită defectelor de implantare în vezica urinară.

c. Calculi ureterali - tratament endoscopic.

4. Complicaţii vezicale

a. Fistulă vezicală - cea mai frecventă, prin defecte de tehnică operatorie.

Tratament: se poate încerca, în cele mici, tratament conservator: cateterizare vezicală prelungită şi drenaj cu sucţiune suprapubian. Dacă nu se rezolvă în 3 săptămâni: excizie şi închidere în 3 straturi.

b. Calculi, corpi străini - tratament endoscopic transuretral.

5. Complicaţii peniene

a. Fimoză prepuţială - de obicei e preexistentă la diabetici cu istoric de balanită recurentă;

b. Parafimoză - apare, de obicei, în timpul inserţiei cateterului uretral; tratament: chirurgical.

6. Complicaţii uretrale

Preoperator e necesară o cistouretrografie micţională la toţi pacienţii cu tulburări de micţiune pentru a evidenţia stricturi uretrale ce ar putea îngreuna cateterizarea; la aceşti pacienţi: tratament pretransplant (dilatare sau uretrotomie internă).

7. Impotenţă

Deşi majoritatea bolnavilor sunt impotenţi pretransplant (datorită uremiei, dializei, medicaţiei hipotensoare), >80% revin la potenţa normală după TR.

Factorii ce influenţează potenţa: folosirea arterei iliace interne; folosirea ambelor iliace interne - risc de impotenţă vasculogenică la 65%; folosirea doar a uneia: doar 10%. De aceea la tineri şi diabetici se practică revascularizare folosind artera iliacă externă.

Tratamentul impotenţei apărute posttransplant: se face timp de 9-12 luni posttransplant cu agenţi vasoactivi: papaverină, PGE_2, fentolamină.

8. Complicaţii prostatice

a. Prostatită - secundar cateterismului uretral prelungit. Tratament agresiv cu antibiotice cu spectru larg.

b. Cancer de prostată - este, de obicei, preexistent TR; de aceea este necesar control de rutină la toţi pacienţii peste 40-45 ani.

c. Lezarea prostatei în timpul operaţiei.

9. Necroza şi dehiscenţa fasciei renale

10. Lezarea nervoasă intraoperator

- anestezia pielii superior şi medial de incizie;
- lezarea nervului genitofemural şi femural ("piciorul de transplant" - se recuperează în 1-8 săptămâni).

11. Lezarea intestinului gros

L. COMPLICAŢII METABOLICE ŞI ENDOCRINE

1. Metabolismul osos

Transplantul renal reuşit - singurul tratament care rezolvă osteodistrofia renală din IRC; corecţia depinde de funcţia noului rinichi şi de durata tulburărilor pretransplant.

a. HPTH secundar

Nivelul seric al PTH scade după TR secundar scăderii secreţiei PTH datorită normalizării calcemiei şi metabolismului vitaminei D_3. O parte din pacienţi continuă să aibă PTH seric crescut, fiind într-o stare persistentă de HPTH secundar; aceşti bolnavi pot avea normo- sau hipercalcemie. Pot apare 3 complicaţii ale HPTH secundar:

- hipercalcemie;
- necroză aseptică de cap femural;
- ulceraţii şi gangrene ale extremităţilor - necesită paratiroidectomie subtotală.

b. Hipercalcemia - 15-30% dintre pacienţi.

Depinde de "masa" ţesutului paratiroidian în momentul TR. La majoritatea bolnavilor, hipertrofia glandei paratiroide regresează după TR, dar feedback-ul care determină inhibiţia secreţiei de PTH poate persista la nivele excesiv de mari ale calcemiei. La bolnavii care au stat mult timp în dializă, hiperplazia celulelor paratiroidiene poate să nu răspundă normal la controlul de feed back al Ca^{2+} seric şi al vitaminei D_3, ducând la hipercalcemie persistentă - aceştia necesită paratiroidectomie subtotală dacă Ca^{2+} seric > 12 mg/dl.

Mecanismele hipercalcemiei:
- reversibilitatea rezistenţei osului la PTH;
- mobilizarea Ca^{2+} depozitat în ţesuturile moi;
- restabilirea metabolismului vitaminei D_3 în noul rinichi;
- hipofosfatemia.

c. Hipofosfatemia - cauze:
- secundară fosfaturiei induse de PTH;
- diureza osmotică postoperatorie;
- expansiunea de volum extracelular;
- tratamentul antiacid de rutină posttransplant, care scade absorbţia intestinală.

Rar este simptomatică, ducând la osteomalacie.

d. Necroza aseptică de cap femural - 7-29% dintre pacienţi în trecut, azi mai rară.

Cauze:
- tratamentul cu ciclosporine - nu se ştie exact dacă produc încărcarea grasă a celulelor cu hiperpresiune intraosoasă în capul femural sau hipercoagulabilitate şi embolii grăsoase în vasele sanguine osoase;
- HPTH.

Diagnostic precoce: prin RMI.

e. Osteoporoza

E indusă de tratamentul cu ciclosporine ce produc osteoporoză în osul trabecular prin inhibiţia osteoblastelor, scăderea absorbţiei gastrointestinale de Ca^{2+}, creşterea resorbţiei osoase. CsA creşte osteocalcina (marker al formării osului secretat de osteoblaste) - ar avea rol protector.

Osteoporoza aluminică prezentă la dializaţi regresează după TR.

f. Nefrocalcinoza şi calculii renali

Cauze: HPTH secundar, hipercalcemie, acidoza tubulară renală, ITU.

2. Hiperlipidemia

Apare în special în prima lună după TR şi revine la normal până într-un an.

Laborator: TG, colesterol, VLDL, LDL **crescute;** HDL **normal sau scăzut.**

Cauzalitate multifactorială:
- CS, CsA induc hipercolesterolemie;
- CsA scade activitatea lipolitică, interferă cu legarea LDL de receptorii specifici, produce intoleranţă la glucide, scade sinteza de acizi biliari, scade funcţia renală.

Risc crescut de boli cardiovasculare.

Tratament: dietă, scăderea dozei CS sau doză alternantă, înlocuirea cu azathioprină a CsA/CS şi tratament monitorizat cu inhibitoare ale hidroximetilglutaril CoA reductazei (simvastatin, lovastatin).

3. Intoleranţa la glucide - datorită tratamentului cu corticosteroizi.

4. Guta

Incidenţa în creştere de când se foloseşte terapie cu CsA, care scade secreţia tubulară a acidului uric, scade RFG; mai poate fi datorată excesului de diuretice în timpul tratamentului cu CsA.

Tratamentul cu allopurinol trebuie făcut cu grijă deoarece combinaţia cu azathioprina îi accentuează toxicitatea.

5. Hormoni

a. Disfuncţia tiroidiană, de obicei numai paraclinică pretransplant, se normalizează după TR;

b. Poate apărea supresie adrenală secundară terapiei de lungă durată cu CS;

c. CsA interferă cu sistemul renină-aldosteron:

- pe de o parte scade secreţia de aldosteron;
- pe de altă parte scade răspunsul renal la aldosteron.

Ketoconazolul poate agrava aceste complicaţii prin creşterea T1/2 al CsA, ducând la supresia sintezei de aldosteron.

d. Hormonii sexuali se normalizează după TR;

e. După TR, secreţia de STH nu se normalizează şi poate fi necesar tratament cu hormon uman de creştere;

f. La bolnavii cu uremie factorul natriuretic atrial este crescut, scade în timpul dializei, revine la normal după 7-10 zile posttransplant.

6. Eritrocitoza

În uremie, nivelul EPO endogene este scăzut. După TR, noul rinichi produce o creştere precoce a nivelului EPO care nu induce sau induce un răspuns hematopoietic mic. La 2 săptămâni după TR apare un peak mai mare al EPO. La 30% dintre pacienţi apare eritrocitoză inadecvată faţă de nivelul seric al EPO şi poate necesita flebotomie dacă Ht > 55%.

Tratament: teofilina - un antagonist adenozinic - blochează, teoretic, producţia de EPO; IEC scad eritrocitoza posttransplant.

Alte cauze de eritrocitoză: rejet acut/cronic, stenoză de arteră renală, hidronefroză, supradozaj de diuretice.

7. Acidoza tubulară renală (ATR) şi defecte de transport tubular

După TR pot apărea, separat sau concomitent: ATR proximală, ATR distală, scăderea secreţiei de amoniu.

a. ATR proximală

- apare datorită pierderii la nivelul TCP de HCO_3^- secundar HPTH şi/sau hipofosfatemiei;
- apare, de obicei, în perioada precoce după TR, când nivelul de PTH este maxim şi cel de fosfaţi e minim.

b. ATR distală

Poate apărea oricând posttransplant, poate fi permanentă/tranzitorie, completă/incompletă.

Cauze: necroza tubulară acută, rejet acut, injurie imunologică a tubilor distali.

M. COMPLICAŢII GASTROINTESTINALE

Frecvenţa a crescut în ultimii ani datorită creşterii vârstei bolnavilor transplantaţi, creşterii perioadei de urmărire posttransplant, bolilor asociate (DZ), CAPD în antecedente, terapiei cu CS, agenţilor noi imunosupresori (FK506, acid micofenolic).

La toţi pacienţii este necesară o evaluare gastrointestinală pretransplant: anamneză, examen clinic, examene paraclinice ţintite:

- la toţi pacienţii cu istoric de epigastralgii: endoscopie, tratament cu blocante H_2 +/- antiacide, eventual tratament chirurgical, iar după TR: profilaxie cu blocante H_2 şi folosirea de doze mai mici de CS;
- diverticuloza colică, complicată cu diverticulită apare mai frecvent la bolnavii cu boală polichistică renală, pacienţii dializaţi vârstnici, bolnavi cu constipaţie cronică. Necesită tratament pretransplant, eventual hemicolectomie dacă există perforaţie colică, fistule. După TR: doze mai mici de CS.

N. COMPLICAŢII ESOFAGIENE

Sunt 2 categorii de afecţiuni:

1. Precoce posttransplant (în primele 6 luni):

a. Esofagită infecţioasă cu Candida, CMV, herpes virus hominis;

Se practică **profilaxie** cu mycostatin timp de 3 luni + aciclovir 800 mg de 4 ori/zi primele 3-6 luni pentru candida şi CMV;

Tratament curativ:

- pentru candida: ketoconazol 200 mg/zi p.o. 2-3 săptămâni +/- o cură scurtă, cu doze mici de amfotericină B (0,2-0,7 mg/kg în total);
- pentru CMV: ganciclovir 1,25-5 mg/kg/zi 14-20 zile;
- pentru herpes virus hominis: aciclovir 5 mg/kg i.v./8 ore, 7-10 zile.

În toate cazurile, xilocaină şi analgetice ca terapie simptomatică.

b. Esofagită de reflux: apare de obicei secundar unei hernii hiatale preexistente TR; necesită tratament cu blocante H2, antiacide, metoclopramid.

2. Tardiv posttransplant (peste 6 luni de la TR): simptomatologie de hernie hiatală sau sugestivă de neoplazie (fără legătură cu boala de bază).

O. COMPLICAŢII GASTRODUODENALE

1. Ulcer peptic - 2-5% dintre pacienţi.

Cauze: tratamentul cu CS, Helicobacter pylori (HP), hipergastrinemia asociată uremiei, HPTH secundar.

Tratament:

- antibiotice dacă se dovedeşte prezenţa HP;
- blocante H_2 profilactic şi curativ + antiacide sau sucralfat;
- la nevoie, chirurgical.

Incidenţă mai mare în primele 3-6 luni posttransplant. Risc crescut la bolnavii vârstnici, cu antecedente de ulcer, cu infecţii sistemice, cu rejet recent.

Diagnostic pozitiv: endoscopic.

2. Gastrita posttransplant

Poate fi difuză/localizată (cardială, prepilorică). Numită şi "ulcer Cushing" = apărută în condiţii de stress (sepsis, uremie, rejet de grefă). Se complică frecvent cu HDS.

Diagnostic pozitiv şi diferenţial: endoscopic şi bioptic (unele pot fi gastrite cu CMV şi în acest caz necesită tratament cu ganciclovir 1,25-5 mg/kg/zi 14-21 zile + blocante H_2/sucralfat). În gastritele peptice: tratament ca în ulcerul peptic.

P. COMPLICAŢII PANCREATICE

1. Risc crescut de **pancreatită acută** în perioada tardivă posttransplant; poate fi virală (CMV) sau iatrogenă (azathioprină/ CS).

2. Litiază veziculară - de obicei pigmentară.

R. COMPLICAŢII INTESTINALE

1. Tulburări de motilitate

- la 10% în prima săptămână posttransplant: ileus acut pseudoobstructiv. Factorii de risc: uremia, analgetice postoperatorii, vârsta crescută, doza de prednison, răşini schimbătoare de potasiu pretransplant;
- dismotilitate colonică segmentară - apare printr-un sindrom de "furt vascular" la nivelul grefei;
- dilataţie acută de cec - necesită tratament imediat pentru prevenirea perforaţiei colonice: colonoscopie de decompresie.

2. Perforaţia colonică - la 1-2% dintre pacienţi; mortalitate crescută: 70-90%.

Incidenţă maximă în primele 1-2 săptămâni posttransplant.

Factori de risc:

- diverticulita colonică;
- doza de CS;
- constipaţia/distensia colonică precoce după TR;
- creşterea recentă a medicaţiei antirejet.

Afectează în special colonul proximal/transvers.

Diagnostic pozitiv: clinic - febră, diaree, dureri abdominale, leucocitoză - pot fi mascate de drogurile imunosupresive; **paraclinic:** radiografie abdominală simplă.

Tratament chirurgical şi antibiotice în doză mare.

Rar asociază infecţie cu CMV, motiv pentru care trebuie efectuate culturi intra- şi postoperatorii şi tratament la nevoie.

3. Colită

a. Colită ischemică - în special la cei cu ATS avansată (vârstnici, diabetici, fumători, antecedente de HTA). Poate apărea la mulţi ani după TR.

Factori de risc: CS cresc vulnerabilitatea mucoasei colonice la ischemie; circulaţia allografei se poate însoţi de un mic sindrom de furt.

Diagnostic pozitiv: irigografie + colonoscopie.

Tratament: iniţial conservator (antibiotice + transfuzii) şi la nevoie chirurgical (colectomie subtotală sau totală).

b. Colită asociată cu diverticulită

c. Colită infecţioasă - în primele 6 luni după TR.

Dacă a primit antibiotice înainte şi are diaree, crampe abdominale, examen clinic negativ - etiologia posibilă este Clostridium difficile cu colită pseudomembranoasă - necesită **tratament** cu metronidazol 500 mg de 3 ori/zi, 1 săptămână sau vancomicină 125 mg de 4 ori/zi, 1 săptămână. Se fac culturi pentru Shigella, Candida, TBC, CMV.

d. Apendicită - risc crescut la persoane > 40-50 ani. Greu de diagnosticat datorită medicaţiei imunosupresive sau dacă grefa este localizată în fosa iliacă dreaptă.

XV. TRANSPLANTUL RENAL PEDIATRIC

A. GENERALITĂŢI

Insuficienţa renală cronică are efecte negative deosebit de severe asupra dezvoltării fizice şi psihice a copiilor, TR fiind metoda de tratament care oferă acestor pacienţi cea mai bună soluţie. Etiologia IRC este diferită la copii faţă de adulţi, afecţiunile ereditare şi congenitale (nefropatie de reflux, hipoplazie renală, boala chistică medulară, cistinoza) reprezentând 60% din cauzele de IRC, iar glomerulopatiile doar 24%, cea mai frecventă fiind glomeruloscleroza focală şi segmentală.

Rezultatele TR la copilul mc (sub cinci ani, dar mai ales sub un an) sunt mai puţin bune decât la copilul mare, datorită problemelor de tehnică chirurgicală şi reactivităţii imune mai mari. Cu toate acestea, supravieţuirea şi dezvoltarea copiilor transplantaţi renal este mai bună decât a celor dializaţi.

B. DONATORI

În mod optim, rinichiul ar trebui să provină de la un donator de vârstă apropiată. Folosirea de donatori anencefali este grevată de dificultăţile de a diagnostica moartea cerebrală şi de frecvenţa malformaţiilor renale. Fraţii primitorilor nu sunt acceptaţi ca donatori până la maturitate. Soluţiile disponibile sunt, în practică, transplantarea rinichiului de la un donator adult (viu înrudit sau cadavru), transplant care, tehnic, nu ridică probleme deosebite la un copil peste 20 kg şi se poate în general efectua până la greutatea minimă de 7 kg.

Supravieţuirea pe termen scurt şi mai ales pe termen lung a rinichiului şi primitorului variază mult de la centru la centru şi este mai bună dacă rinichiul provine de la un donator viu înrudit (părinte haploidentic, cel mai adesea). Procedeul chirurgical folosit este acelaşi ca la adult, cu probleme tehnice mai mari la copilul sub 20 kg.

Intraoperator, balanţa hidrică şi electrolitică a copilului este strict monitorizată, iar revascularizarea unui rinichi rece de adult poate determina răcirea corpului primitorului cu instabilitate hemodinamică accentuată.

C. IMUNOSUPRESIA

Se realizează cel mai frecvent folosind tripla asociere de corticosteroizi, azathioprină şi ciclosporină, eventual terapie secvenţială cu evitarea ciclosporinei în prima săptămână prin administrarea de preparate antilimfocitare.

Scheme de terapie imunosupresivă în tratamentul pediatric

TRIPLĂ TERAPIE		
- ciclosporină	< 20 kg	14 mg/kg/zi;
	> 20 kg	12 mg/kg/zi;
- azatioprină		1,5 mg/kg/zi;
- prednison		1 mg/kg/zi, maxim 20 mg, până în ziua 7; se scade apoi la 0,5 mg/kg/zi până în ziua 30, şi la 0, 25 mg/kg/zi la 3 luni.
TERAPIE CVADRUPLĂ SAU SECVENŢIALĂ		
- ser antilimfocitar		15 mg/kg/zi;
- sau OKT3	< 30 kg	2,5 mg/kg/zi;
	> 30 kg	5 mg/kg/zi timp de 10 zile sau până la creatinină serică < 200 micromol/l;
- ciclosporină		se introduce când creatinina este < 200 µmol/l în doză de 12mg/kg/zi, iar dacă sunt valori mai mari, se începe cu 6 mg/kg/zi şi se creşte doza de azatioprină la 2,5 mg/kg/zi.
- azatioprină		ca în tripla terapie.
- prednison		ca în tripla terapie.
NIVEL SANGUIN MINIM OBŢINUT PENTRU CICLOSPORINĂ		
	0-4 săptămâni	200-400 ng/ml;
	4-12 săptămâni	150-300 ng/ml;
	1 an	75-150 ng/ml.

Este necesară obţinerea unei imunosupresii adecvate evitând efectele secundare ale ciclosporinei sau corticosteroizilor. Copiii necesită doze mai mari de CS pentru a obţine aceleaşi nivele sanguine faţă de adulţi, deoarece metabolizarea preparatului la nivel hepatic este mai intensă. Doza de corticosteroizi trebuie redusă la minimum pentru a nu împiedica creşterea şi a evita osteonecroza. În acest scop se utilizează la copii, frecvent, administrarea lor în zile alternative, iar uneori se încearcă renunţarea la corticosteroizi după 3-6 luni, dar cu risc mai mare de rejet.

Îngrijirea postoperatorie a copilului este mai dificilă decât în cazul adulţilor, monitorizarea atentă fiind absolut obligatorie.

D. COMPLICAŢII

Complicaţiile infecţioase sunt frecvente. Infecţiile urinare apar mai ales la copii cu malformaţii renale, iar infecţia cu CMV poate fi prevenită prin folosirea la primitori seronegativi a rinichilor de la donatori neinfectaţi. Infecţia cu virus varicelo-zosterian poate fi un pericol real, cu afectare cardiacă, encefalică, pulmonară şi digestivă severă şi deces.

E. EVOLUŢIE

Dezvoltarea fizică a unui copil transplantat renal nu este niciodată similară cu a unuia sănătos, iar îmbunătăţirea rezultatelor se poate obţine prin scurtarea perioadei de dializă pretransplant şi utilizarea unei doze de corticosteroizi cât mai mică. Utilizarea hormonului de creştere are efecte bune, însă poate precipita episoadele de rejet acut. Recuperarea intelectuală este întotdeauna remarcabilă, probabil datorită ameliorării nutriţiei, dispariţiei efectului uremiei şi creşterii eliminării de aluminiu.

Noncomplianţa pe termen lung, cu pierderea grefei din această cauză, este o problemă majoră a transplantului pediatric, mai ales la adolescenţi, care sunt preocupaţi de efectele cosmetice ale imunosupresiei şi la copiii care nu au un suport familial adecvat.

XVI. NEFROPATIA DIABETICĂ ŞI TRANSPLANTUL RENAL

A. GENERALITĂŢI

Nefropatia diabetică (ND) este cauza IRC la 10-40% dintre pacienţii dializaţi. Metoda de tratament cu cele mai bune rezultate este şi la aceşti pacienţi TR, cu condiţia ca selecţia pacienţilor să se facă corect, persistând însă şi în aceste condiţii o diferenţă de 10-20% între supravieţuirea grefei şi a pacienţilor la diabetici faţă de nediabetici. Mulţi pacienţi diabetici nu sunt primitori adecvaţi de TR deoarece au o patologie cardiovasculară severă. Corectarea coronaropatiei pretransplant poate oferi unor pacienţi şansa de a primi o grefă renală. Principala cauză de deces posttransplant este patologia cardiovasculară. Imunosupresia se administrează diabeticilor la fel ca pentru celelalte grupe de pacienţi, deşi corticosteroizii fac controlul glicemic mai dificil. După TR, la un pacient diabetic, neuropatia, retinopatia şi macroangiopatia evoluează în continuare. Nefropatia diabetică recidivează în 100% dintre cazuri, însă pierderea grefei din această cauză nu se întâlneşte în primii 10 ani şi este foarte rară ulterior.

B. TRANSPLANTUL DE PANCREAS

Transplantarea simultană de pancreas se încearcă începând cu anii '60, rezultatele iniţiale nefiind foarte bune datorită dificultăţilor tehnice legate de drenarea secreţiei exocrine, care se făcea în peritoneu sau de ligatura ductului pancreatic, cu complicaţii severe.

1. Tehnica actuală este de anastomoză a vaselor pancreatice la vasele iliace externe ale primitorului, iar drenajul secreţiei exocrine se face prin sutura porţiunii D2 a duodenului, care se recoltează odată cu pancreasul de la donatorul cadavru, la vezica urinară a primitorului. Anastomoza la o ansă intestinală dă rezultate inferioare.

2. Complicaţii

Ca o complicaţie a drenajului intravezical a secreţiei exocrine pancreatice se descrie cistita determinată de activarea proenzimelor secretate de pancreas de către bacteriile ureazopozitive în caz de infecţie urinară.

3. Indicaţii

Transplantul pancreatic se poate efectua şi izolat de cel renal şi teoretic este terapia de elecţie a oricărui pacient diabetic dacă nu ar implica mari riscuri chirurgicale şi legate de imunosupresie, iar oferta de organe ar fi suficientă pentru tratarea tuturor diabeticilor. De aceea, transplantul de pancreas se indică izolat în cazurile cu ND severă, rezistenţă la insulină şi hipoglicemii severe şi repetate şi nu este indicat la pacienţii cu diabet necomplicat, retinopatie sau nefropatie în stadii iniţiale. Transplantul combinat rinichi-pancreas se practică în IRC terminală, fie în acelaşi timp operator, fie ulterior, după un transplant renal reuşit. Funcţia pancreasului transplantat, în vederea depistării rejetului, se monitorizează urmărind secreţia exocrină (determinarea amilazelor din urina pacientului) sau prin urmărirea funcţiei rinichiului transplantat simultan.

Indicaţiile transplantului pancreatic la pacienţii diabetici

Indicaţia	Transplant
1. diabet necomplicat	- nu
2. retinopatie	- nu
3. nefropatie incipientă	- nu
4. diabet instabil	- ? pancreas izolat
5. neuropatie autonomă severă	- pancreas izolat
6. rezistenţă la insulină	- pancreas izolat
7. hipoglicemii severe	- pancreas izolat
8. insuficienţă renală cronică terminală	- pancreas şi rinichi
9. afectare cardiovasculară severă	- nu

4. Rejetul - reducerea bruscă a amilazuriei anunţă rejetul. Există şi posibilitatea biopsierii grefei pancreatice. Se află în prezent în curs de introducere în practică transplantarea de insule pancreatice izolate, cu speranţa ca în viitor sursa de insule pancreatice să fie animalele.

XVII. REZULTATELE TRANSPLANTULUI RENAL

Transplantul renal este o metodă ideală de tratament a IRC; în pofida imperfecţiunilor şi complicaţiilor pe care le poate antrena, această metodă oferă pacientului o calitate a vieţii mult mai bună decât celelalte metode de substituţie a funcţiei renale, cu posibilitatea reintegrării profesionale a multor pacienţi tineri, cu o reintegrare familială mai bună a tuturor pacienţilor şi cu creşterea şanselor de a avea descendenţi.

Tratamentul IRC este neîndoios foarte costisitor, iar TR, deşi foarte scump în primul an, pe termen lung este mai ieftin decât dializa.

Dezvoltarea unui program integrat de tratament a IRC, cu dializa şi TR ca metode complementare aplicabile individualizat, este soluţia actuală de tratament a uremicilor cronici.

Bibliografie

- *Allen R.D.M., Chapman J.R., A Manual of Renal transplantation, Edward Arnold, London, 1994*
- *Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, WB Saunders, Philadelphia, 1996*
- *Bodmer J.G., marsh S.G.E., Albert E>D. şi colab. Nomenclature for factors of the HLA system, Tissue Antigens, 44: 1-18, 1994*
- *Boumpas D.T., Palogianni F., Anastassion E.D., Balow J.E., Glucocorticosteroid action on the immune system: molecular and cellular aspects, Clinical and Experimental Rheumatology, 9: 413-423, 1991*
- *Burdick J-F, Racusew LC, Solez K, Williams GM: Kidney transplant Rejection. Diagnosis and Treatment, ed 2, Maral Dekker, New York, 1992*
- *Ciocâlteu Al: Insuficienţa renală cronică, editura ICTCM, 1994*
- *Cohen D.J., Overview of current clinical practice in renal transplantation, Dial Transplant, 22: 80-87, 1993*
- *Cosimi AB, Burton RC, Colvin RB: Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody. Transplantation 32, 1981*
- *Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP: Remission of essential hypertension after renal transplantation. N Engl J Med 309, 1983*
- *Danovitch GM: Handbook of Kidney Transplantation, Little, Brown and Company, Boston 1992*
- *Dyer Ph., Middleton D., Histocompatibility Testing. A Practical Approach, Oxford Univ. Press, 1993*
- *Edelman CM: Pediatric Kidney Disease, ed 2, Little, Brown and Company, Boston, 1992*
- *Flechner S.M., Vanrenterghem S., Winaver J. şi colab., Transplantation- in Therapy of Renal Diseases and related Disorders, Suki WN, Massry S.G., sub red., Kluwer Academic Publishers, Boston, 1991, 867-954*
- *George A.J.T., Ritter M.A., Lechler R.J., Disease susceptibility, transplantation and the MHC, Immunology Today, 16: 209-210, 1995*
- *Greenberg A: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994*
- *Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby - Year Book, 1995*
- *Janeway C.A., Travers P., Immunobiology, Blackwel Scient. Pbl., Oxford 1994, 4:1-4: 46*
- *Kahan BD: Cyclosporine. New Engl J Med 321, 1989*

- *Kahan BD: Cyclosporine. New Engl J Med 321, 1989*
- *Luke RG: Hypertension in renal transplant recipients. Kidney Int 31, 1987*
- *Massry S, Glassock R: Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995*
- *McKay D.B., Milford E.L., Sayegh M.H., Clinical Aspects of Renal Transplantation, în The Kidney, Brenner B.M., WB Saunders, Philadelphia, 1996, 2602-2652*
- *McNally P.G., Feehally J., Pathophysiology of cyclosporin A nephrotoxicity: experimental and clinical observations, Nephrol Dial Transplant, 7:791-804, 1992*
- *Miller H.C., Immunologic Acceptance of Transplants, Dial Transplant, 22: 191-199, 1993*
- *Milford EL, Brenner BM, Stein JH: Renal transplantation, WB Saunders, Philadelphia, 1989*
- *Morris PJ,: Kidney Transplantation: Principles and Practice, WB Saunders, Philadelphia, 1994*
- *Munn S.R., Renal transplantation: is the impact of new molecules acting on the immune system already clinically measurable? J. Nephrol., 1: 6-13, 1993*
- *Napoly K.L., Kahan B.D., Considerations for monitoring cyclosporine in transplant recipients, Clin. Lab. Med., 11: 671-691, 1991*
- *Perkins D.L., Carpenter C.B., Immunobiology of transplantation în The Kidney, Brenner B.M., WB Saunders, Philadelphia, 1996, 2576-2601*
- *Sata Y., Takahata N., The Major Histocompatibility Complex in Cellular Immunology Labfax. Ed. P.J. Delves, Bios. Scient. Pbl., 1994, 195-214*
- *Schroeder TJ, First MR: Transplantation for the nephrologist - monoclonal antibodies in organ transplantation. Am J Kidney Dis 23, 1994*
- *Terasaki PI, Cecka JM: Clinical Transplants, UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1993*
- *Venkateswara Rao, Anderson WR: Liver disease after renal transplantation. Am J Kidney Dis 19, 1992*